

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° 262

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger AUBERT

Né à Paris, le 7 décembre 1903

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Contribution à l'Étude
de
l'Hyperplasie thyroïdienne

Hyperplasie expérimentale compensatrice
et Hyperplasie basedowienne

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger AUBERT

Né à Paris, le 7 décembre 1903

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Contribution à l'Étude
de
l'Hyperplasie thyroïdienne

Hyperplasie expérimentale compensatrice
et Hyperplasie basedowienne

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
N... ..	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUENIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.....		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance très vive.*

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE MAURICE AUBERT

Mort externe des hôpitaux, le 7 août 1885

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR P. CARNOT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.
Respectueux hommage.*

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BÉNARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*Qui m'a inspiré ce travail et m'en a, avec
bienveillance, facilité la réalisation.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma
profonde gratitude et de ma respectueuse
affection.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage

1923. M. LE PROFESSEUR A. GILBERT (*in memoriam*)
— M. LE PROFESSEUR F. LEJARS (*in memoriam*)
1924. M. LE DOCTEUR COURCOUX
— M. LE DOCTEUR BAUMGARTNER

Externat

1924. M. LE DOCTEUR PARMENTIER
1925. M. LE PROFESSEUR H. HARTMANN
1926. M. LE PROFESSEUR H. VAQUEZ
1927. M. LE DOCTEUR MATHIEU-PIERRE WEIL

Internat

1928. M. LE DOCTEUR COYON (*in memoriam*)
— M. LE DOCTEUR RUDAUX
1930. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUVRAY
1931. M. LE DOCTEUR H. DUFOUR
1932. M. LE DOCTEUR WEIL-HALLÉ
1932-1933. M. LE DOCTEUR MILIAN

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A M. LE DOCTEUR L. CAMUS
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous accueillir à l'Institut supérieur de Vaccine en vue de la réalisation de notre travail expérimental.
Témoignage de respectueuse gratitude.*

A M. LE PROFESSEUR P. MÉNÉTRIER
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin honoraire de l'Hôtel-Dieu

A MM. LES DOCTEURS SCHULLMANN, STÉVENIN
Médecins des hôpitaux

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

Contribution à l'Étude de l'Hyperplasie thyroïdienne

Hyperplasie expérimentale compensatrice
et Hyperplasie basedowienne

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, l'étude de la maladie de Basedow est entrée dans la voie expérimentale, et c'est l'expérimentation qui a permis, en grande partie, de distinguer dans la symptomatologie de cette maladie, deux groupes de manifestations :

- 1^o Des manifestations pathologiques relevant du mal-fonctionnement glandulaire, et réalisant le *syndrome hyperthyroïdien* ;
- 2^o Des manifestations pathologiques relevant d'un dérèglement du système neuro-végétatif, particulièrement d'une excitation du sympathique cervical, et réalisant le *syndrome hypersympathicotonique*.

Les différents signes du premier syndrome peuvent être reproduits expérimentalement par l'administration d'extrait thyroïdien ou de thyroxine. Ceux du deuxième syndrome par l'excitation du sympathique.

Les premières recherches ayant en vue l'hyperthyroïdisation expérimentale, continuée pendant un certain temps, chez les animaux, sont celles de Ballet et Enriquez, datant de 1894, c'est-à-dire 59 ans après les leçons cliniques de Graves à l'hôpital de Dublin. Par des injections d'extrait

thyroïdien à haute dose, on provoque, chez l'animal, l'apparition de toute une série de signes basedowiens entrant dans le premier groupe des manifestations mentionné ci-dessus : l'amaigrissement, la tachycardie, le tremblement (suivant Ballet et Enriquez), l'élévation du métabolisme basal, symptôme majeur de la maladie de Basedow.

L'excitation des filets du sympathique cervical donne naissance à une autre série de symptômes faisant partie du deuxième groupe des manifestations basedowiennes ; le principal de ceux-ci est l'exophtalmie que Claude Bernard réalisa le premier en excitant le bout périphérique du sympathique cervical. Cependant, l'exophtalmie, ainsi réalisée, diffère de l'exophtalmie basedowienne par l'existence de mydriase.

Récemment, Soulié, a mis au point une technique pharmacodynamique permettant d'obtenir, chez le chien endormi, une exophtalmie intense avec pupilles normales.

A côté de ces expériences tendant à reproduire chez l'animal les symptômes de la maladie de Basedow, d'autres expériences ont été faites en vue de reproduire chez l'animal les lésions histologiques de la thyroïde basedowienne.

Les lésions histologiques de la thyroïde d'un malade atteint de goitre exophtalmique, ne sont bien connues que depuis relativement peu de temps. Mac Callum montra en 1907 que l'hypertrophie et l'hyperplasie parenchymateuses de la glande sont très caractéristiques dans le syndrome de Basedow. Puis en 1913, Wilson (de Rochester) confirma, d'après l'examen histologique de 1.200 cas de goitre exophtalmique, la notion de l'hypersecretion. Roussy et Clunet, à la même époque, conclurent que le Basedow se caractérise par l'hypertrophie et la prolifération des cellules des vésicules, qui tendent à devenir cylindriques, l'aspect particulier de la colloïde beaucoup moins chromophile ; ils signalèrent l'existence de nodules lymphoïdes.

Or cette image histologique de l'hyperplasie basedowienne,

est identique à celle qu'on obtient chez l'animal en supprimant les neuf dixièmes du tissu thyroïdien ; le fragment restant, s'hypertrophie et au bout de plusieurs mois présente histologiquement une hyperplasie du type basedowien.

Sur les conseils de mon maître, le professeur agrégé Henri Bénard, ce sont ces dernières expériences que nous avons voulu personnellement reprendre et qui constituent le principal travail de notre thèse. Elles présentent, à notre sens, un double intérêt :

Intérêt doctrinal, car elles confirment l'existence d'une hyperactivité glandulaire au cours de la maladie de Basedow. Nous verrons d'ailleurs que d'autres arguments militent en faveur de cet hyperfonctionnement thyroïdien : les lésions histologiques d'une glande thyroïde en activité physiologique normale ou provoquée sont voisines de celles de l'hyperplasie basedovienne ; l'iode qui se montre capable de juguler les phénomènes d'hyperthyroïdie, amène au niveau de la glande des phénomènes d'involution, c'est-à-dire des modifications histologiques caractéristiques du repos fonctionnel de la thyroïde. Il y a donc ici parallélisme entre les phénomènes d'activité glandulaire et les lésions histologiques. Malheureusement, nous verrons que bien souvent, il n'en est pas toujours ainsi, les phénomènes pathologiques étant en général beaucoup plus complexes.

A côté de cet intérêt purement doctrinal, les expériences d'hyperplasie compensatrice provoquée par thyroïdectomie subtotale présentent un intérêt d'un ordre plus pratique, car elles soulèvent le problème de savoir si le moignon thyroïdien conservé lors des ablations subtotaux de glande basedovienne n'est pas susceptible de se régénérer et de s'hypertrophier jusqu'à la récurrence. Nous verrons également que l'expérimentation explique les bienfaits de la thérapeutique iodée au cours de la maladie de Basedow, et à la suite des interventions pratiquées chez les basedowiens.

Nous diviserons notre travail en quatre grandes parties. Dans une première partie nous rappellerons les notions

essentielles actuellement connues au sujet de l'histo-physiologie de la glande thyroïde, notions indispensables pour bien comprendre l'histo-pathologie de la thyroïde basedowienne que nous envisagerons dans une deuxième partie. Dans une troisième partie, nous étudierons l'hyperplasie compensatrice expérimentale ; enfin dans la quatrième partie nous tirerons succinctement des déductions générales de cette étude.

PREMIÈRE PARTIE

Rappel de la constitution normale
et de
l'hysto-physiologie de la glande thyroïde.

HISTOGÉNÈSE DE LA GLANDE THYROÏDE

Amas épithéliaux résiduels.

L'histogénèse de la glande thyroïde explique l'histologie de la glande et en particulier donne la signification des amas épithéliaux inter-folliculaires, véritable tissu de réserve servant à la régénération de la glande. Elle permet de comprendre pourquoi on a donné à ces amas les noms de « cordons » ou d'amas « résiduels ».

Il est curieux également de rappeler que la thyroïde prend naissance comme une glande annexée au tube digestif, et que, par conséquent, la substance colloïde est, embryologiquement, une véritable sécrétion externe se déversant directement au dehors de l'organisme. Il serait tendancieux d'en conclure que la colloïde est, au stade phylogénique actuel, une substance de déchet sans intérêt physiologique. Il est même possible que la colloïde, ainsi déversée primitivement dans le tube digestif était absorbée, et était malgré tout utilisée comme une sécrétion interne. La sécrétine, par exemple, bien que produite par la muqueuse intestinale, agit cependant, sur le pancréas, comme une véritable hormone.

L'ébauche thyroïdienne apparaît comme un bourgeon issu de la paroi ventrale du pharynx. Ce bourgeon, en se pédiculisant, s'enfonce de plus en plus dans l'épaisseur de la paroi pharyngienne. Le tractus épithélial qui unit le bourgeon thyroïdien au pharynx disparaît. On reconnaît alors, dans le développement de la thyroïde, les stades suivants :

1^o STADE ÉPITHÉLIAL. — L'ébauche thyroïdienne est constituée à ce moment par un simple amas épithélial ;

2^o STADE DES BOURGEONS ÉPITHÉLIAUX. — Cet amas bourgeonne activement donnant naissance à un réseau de cordons pleins qui s'anastomosent entre eux ,

3^o STADE DES BOURGEONS VASCULAIRES. — Dans les mailles de ce réseau viennent se placer les éléments du tissu conjonctif et de nombreux vaisseaux ;

4^o STADE DES VÉSICULES. — Dans un dernier stade se différencient les vésicules thyroïdiennes qui donnent à la glande sa structure caractéristique.

Les cordons épithéliaux primitivement pleins, se creusent par place d'une lumière. Les cavités, ainsi formées, paraissent être la conséquence d'un processus de fonte holocrine des éléments les plus centraux des cordons épithéliaux ; elles répondent à la première ébauche des vésicules thyroïdiennes. Le nombre des formations vésiculeuses augmente progressivement, puis les cordons se disloquent, amenant l'isolement des différentes vésicules ainsi constituées. La cavité folliculaire est primitivement occupée par une substance granuleuse, résultat de la fonte holocrine des cellules centrales des cordons ; la substance colloïde n'apparaît que plus tard. Il est intéressant de noter, d'ores et déjà, que le tissu thyroïdien qui se régénère, passe par ces différents stades embryologiques. De plus, Florentin a montré que le corps thyroïde pouvait reprendre, à certains moments de l'existence, sa structure embryonnaire.

Les cordons épithéliaux ne se transforment pas, dans leur totalité, en vésicules thyroïdiennes ; lors de leur fragmentation il subsiste, entre les vésicules libérées, des amas épithéliaux pleins. D'où leur nom de cordons, ou de tubes de Wœlfler, ou encore d'amas résiduels. « Les amas épithéliaux intervésiculaires, très abondants à la période fœtale et chez les jeunes sujets, deviennent de plus en plus rares au fur et à mesure des progrès de l'âge. Il est permis de pen-

ser qu'ils se transforment peu à peu en de nouvelles vésicules thyroïdiennes (1) » ; la plupart des auteurs modernes les considèrent également comme de véritables éléments de régénération du tissu folliculaire, bien que certains amas épithéliaux pleins, puissent correspondre, comme nous le verrons, à des vésicules en excrétion.

1. In *Traité d'Endocrinologie* de Lucien, Parisot et Richard.

HISTOLOGIE DU CORPS THYROÏDE

L'histologie du corps thyroïde est encore discutée. C'est ainsi que Williamson et Pearse, par exemple, à la suite de l'examen de quelque mille thyroïdes humaines, ne considèrent pas la vésicule comme l'élément glandulaire du corps thyroïde. Sans nous lancer dans ces considérations originales et assez fantaisistes, nous rappellerons ici quelques notions classiques [au sujet de la structure normale de la glande thyroïde. Cette étude présente pour nous un gros intérêt, car le contrôle histologique permet seul une interprétation physio pathologique exacte des données de l'expérimentation.

Le corps thyroïde est constitué par une capsule fibreuse, qui envoie des prolongements à l'intérieur de l'organe en séparant des lobules dont la limite n'est d'ailleurs pas très nette. Les lobules sont constitués :

- 1^o Par des vésicules dont la paroi est représentée par une seule assise de cellules. Ce sont les éléments fondamentaux de la glande thyroïde. L'existence d'une membrane propre, niée par différents auteurs, aurait été mise en évidence par Rivière.
- 2^o Par des amas épithéliaux interfolliculaires formés de cellules épithélioïdes semblables à celles qui tapissent la paroi des vésicules, mais qui sont placées les unes à côté des autres sans limiter une cavité folliculaire.

Entre les vésicules, et autour d'elles, pénètrent du tissu

conjonctif, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des fibres nerveuses.

Les vésicules ou follicules thyroïdiens, contiennent une substance dont la consistance rappelle celle de la colle d'où le nom de matière colloïde qu'on lui a donné. Les dimensions des follicules sont variables, même à l'état normal, suivant la quantité plus ou moins grande de substance colloïde qu'ils contiennent.

Leur forme est sphérique ou ovoïde. Les recherches de Streiff (reconstitution en cire des follicules d'après les aspects successifs qu'ils prennent sur les coupes séries d'épaisseur connue) établissent cependant que quelques-uns sont manifestement tubuleux et que beaucoup présentent de véritables diverticulums. Nous croyons qu'il s'agit là d'*images de régénération glandulaire*, le terme de régénération étant pris dans le sens de rajeunissement. Ces tubes épithéliaux avec diverticulums reproduisent nettement un des stades embryonnaires et résultent, à notre avis, du bourgeonnement de la paroi de certaines vésicules.

La substance colloïde

La substance colloïde présente, sur les coupes des glandes fixées par les réactifs habituels, une acidophilie manifeste, et souvent un aspect en palissade, dû à une fissuration par des stries parallèles, sorte de fronçage de la substance colloïde. Elle subit une énorme turgescence par l'action de l'acide acétique, acide qui entre dans la composition du Bouin, fixateur que nous avons employé de préférence pour la préparation de nos pièces. Cette substance possède normalement de grandes affinités tinctoriales (acidophilie sus-mentionnée) ; elle se colore en rose par l'hématéine-éosine. Sa consistance est variable. Elle est moindre en général chez les jeunes animaux que chez les animaux plus âgés.

Les vacuoles.

Sur les coupes microscopiques, on observe souvent la présence de vacuoles nombreuses occupant principalement la périphérie de la substance colloïde ; l'une de celles-ci est parfois centrale ou plus ou moins excentrique. Dans l'intérieur des vacuoles, et cela arrive surtout pour le cas de vacuoles centrales, on peut observer des granulations intensément basophiles. La signification des vacuoles est discutée. Pour de nombreux auteurs, les vacuoles, tout au moins les vacuoles périphériques, seraient dues à la rétraction de la substance colloïde sous l'action des réactifs fixateurs.

Cependant certains auteurs interprètent autrement la signification des vacuoles. Sobotta (1915) ne pense pas que les vacuoles centrales puissent être le résultat d'un simple artifice de fixation. Anderson (1894), à la suite de ses expériences, regarde les vacuoles comme des gouttes d'une sécrétion chromophobe : en provoquant l'activité sécrétoire de la thyroïde, chez le lapin, par des injections de pilocarpine, cet auteur distingue dans l'évolution physiologique de l'épithélium thyroïdien, trois phases : une phase où la cellule est à l'état de repos ; une phase marquée par l'apparition d'un produit de sécrétion chromophobe : les gouttes hyalines qui sont à l'origine des vacuoles ; une phase marquée par l'apparition d'un produit de sécrétion chromophile.

Actuellement, certains auteurs tendent de plus en plus à considérer les vacuoles comme pouvant répondre à des phases spéciales de la sécrétion thyroïdienne.

MM. Lucien, Parisot et Richard, se montrent convaincus de l'interprétation d'Anderson. Nous-mêmes en étudiant des coupes de thyroïde de cobaye soumis à des injections d'antélobine, avons l'impression que certaines vacuoles périphériques résultent de la fonte hyaline du pôle apical des cellules folliculaires. Mais quelle que soit l'interprétation

que l'on accepte au sujet des vacuoles, il est un fait d'observation nettement établi : c'est la relation étroite qui existe entre le nombre des vacuoles et l'activité glandulaire. Le nombre des vacuoles est d'autant plus grand que la glande est plus active. Aron, et de nombreux auteurs à sa suite, font même du nombre des vacuoles un véritable test permettant d'apprécier, chez le jeune cobaye, l'action thyro-stimulatrice de différentes substances. Cette action sécrétrice que l'on observe, avec certaines substances, marche de pair, comme nous le verrons, avec le phénomène d'excrétion. C'est pourquoi la colloïde est d'autant moins abondante que la glande est plus active. On peut alors se demander, si le phénomène d'excrétion, amenant la raréfaction de la colloïde, n'entraîne pas de ce fait, la production de « vides vacuolaires » au sein de cette substance. Les vacuoles correspondraient bien à des « vides », mais elles ne seraient pas le résultat d'un simple artifice de préparation, et cela expliquerait que leur nombre soit proportionnel à l'activité glandulaire. Ces lacunes seraient de véritables vacuoles de résorption (Aron).

La cellule thyroïdienne.

La structure fine de la cellule thyroïdienne, n'est pas encore élucidée de façon tout à fait précise. La multiplicité des techniques histologiques permet d'ailleurs de comprendre certaines divergences de conceptions chez plusieurs auteurs, sur la constitution et les modalités fonctionnelles des éléments thyroïdiens.

Nous-mêmes avons constaté l'influence importante que peut avoir le fixateur employé sur l'aspect histologique de la cellule thyroïdienne. Nous avons signalé que sous l'influence de l'acide acétique, la substance colloïde subit une grosse turgescence. Cet acide exerce la même action sur le protoplasma cellulaire.

Nous avons observé que les cellules thyroïdiennes fixées

par le Bouin (liquide contenant de l'acide acétique) apparaissent beaucoup plus volumineuses que les cellules soumises à l'action du formol, produit qui aurait plutôt tendance à « rétracter » le protoplasma. Il est donc nécessaire de ne comparer, entre elles, que les coupes soumises à l'action d'un même fixateur.

Après avoir utilisé, pour la fixation de nos pièces, le sérum physiologique formolé à 10 %, nous avons dû abandonner ce produit, la fixation de la glande thyroïde du lapin s'étant montré très défectueuse. Par contre, le liquide de Bouin s'est révélé un très bon fixateur. Nous avons utilisé, comme colorants, l'hématéine associée à l'hématoxyline (1), et l'éosine associée à l'orange.

Devant l'imprécision actuelle des données sur la structure fine de la cellule thyroïdienne, nous ne nous sommes attachés dans nos recherches expérimentales qu'aux grosses modifications histologiques. Nous laisserons donc complètement de côté, dans cette étude, les fines modifications histologiques (ayant rapport par exemple aux mitochondries, aux grains de sécrétion, à l'appareil réticulé).

Parmi les grosses modifications histologiques de la cellule thyroïdienne que l'on peut observer, celles relatives à son volume sont les plus importantes.

La hauteur de la cellule thyroïdienne est en effet variable suivant les espèces animales, suivant l'âge, suivant les conditions physiologiques.

Sur le même animal, la hauteur de la cellule thyroïdienne est proportionnelle à son activité sécrétrice. A mesure que cette activité s'accroît, la cellule, de pavimenteuse, ou peu s'en faut, qu'elle est à la phase de repos, devient cubique, puis prismatique.

Mais, normalement, dans un même follicule, les cellules

1.	Hématéine.....	2 gr.
	Hématoxyline.....	2 gr.
	Alun	50 gr.
	Eau distillée.....	500 gr.

ne sont généralement pas toutes prismatiques. La majorité, sont plus ou moins cubiques et ce n'est qu'en cas d'hyper-activité glandulaire que toutes, ou presque toutes, revêtent la forme prismatique. Au contraire, en cas d'hypo-activité, toutes les cellules sont pavimenteuses

Depuis les travaux de Langendorf, on avait l'habitude de décrire deux catégories de cellules thyroïdiennes : les cellules principales, de beaucoup les plus nombreuses, à protoplasme clair, à noyau arrondi, et les cellules colloïdes, beaucoup plus rares, de teinte plus foncée, à noyau petit, pycnotique. « En réalité, il n'y a qu'une seule espèce de cellules thyroïdiennes. Comme tous les éléments glandulaires, elles présentent au cours de leur activité fonctionnelle toute une série de transformations, dont l'ensemble représente leur cycle sécrétoire. Les aspects différents présentés par la cellule thyroïdienne, ne font que trahir les stades successifs de leur évolution physiologique. » (1).

Amas épithéliaux interfolliculaires.

Nous avons vu que les amas épithéliaux interfolliculaires, encore appelés « ilôts résiduels » « ilôts interstitiels », « cordons de Wæfler », représentent les portions des cordons thyroïdiens embryonnaires non différenciées en vésicules. Ce sont de petits amas de cellules épithélioïdes semblables à celles qui tapissent la paroi des follicules, mais qui sont placés les uns à côté des autres sans limiter une cavité vésiculaire. L'abondance de ces amas cellulaires pleins est variable et souvent inverse de celle des vésicules. Ils sont d'autant plus rares que l'individu avance en âge. Les amas cellulaires pleins interfolliculaires peuvent appartenir à quatre catégories différentes :

PREMIÈRE CATÉGORIE : Amas représentant, tout simplement

1. *Traité d'Endocrinologie*, MM Lucien, Parisot, Richard.

la coupe d'une vésicule passant par un point très rapproché de son pôle (Garnier, Sobotta).

DEUXIÈME CATÉGORIE : Véritables amas résiduels, encore appelés cellules interfolliculaires de Weber, qui en se transformant en de nouvelles vésicules thyroïdiennes, contribuent au rajeunissement et à la régénération du tissu thyroïdien.

TROISIÈME CATÉGORIE : Amas cellulaires pleins représentant des vésicules revenues sur elles-mêmes après excrétion de leur contenu (Garnier, W. Bernard, Aron). On a d'ailleurs mis en évidence dans les cellules de certains amas pleins, des granulations acidophiles, et des vacuoles lipoidiques (Erdheim, Takagi), témoins d'une sécrétion que les auteurs classiques leur déniaient.

QUATRIÈME CATÉGORIE : Amas interstitiels résultant d'un bourgeonnement actif de la paroi des vésicules (P. Florentin).

HISTO-PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE

Sécrétion thyroïdienne.

Il existe, comme nous l'avons déjà mentionné, un véritable cycle sécrétoire de la cellule thyroïdienne. « Le cycle sécrétoire permet de distinguer deux phases bien différentes dans la sécrétion thyroïdienne (1) : l'une, *de repos*, où la colloïde est homogène, plus dense au centre, l'épithélium aplati, les vacuoles très rares, et où les vaisseaux sont aplatis ; l'autre *d'activité*, pendant laquelle l'épithélium de revêtement est cylindrique, la colloïde pâle, peu abondante, et vacuolaire, crênelée à cause de la grande rapidité de l'absorption périphérique. Ainsi la vésicule peut arriver à se vider totalement : c'est là le phénomène d'excrétion, qui tout lié qu'il soit à la sécrétion cellulaire en est cependant distinct : la sécrétion peut persister et l'excrétion faire défaut ; et l'on ne peut juger de l'activité de la glande sur sa seule teneur en colloïde. » Avant d'étudier ces phénomènes d'excrétion, mentionnons que si la majorité des auteurs considèrent la glande thyroïde comme une glande avant tout mérocrine, il est possible qu'à ce type sécrétoire s'en ajoute un autre. Certaines cellules subissent en effet une véritable fonte holocrine et viennent tomber dans la cavité folliculaire, comme le témoigne, dans cette dernière, la présence d'amas cytoplasmiques granuleux et de débris nucléaires, présence que nous avons surtout constatée dans

1. D'après Garnier et Huguenin, in *Traité de Physiologie* de Roger et Binet.

des thyroïdes en régénération. « Cette sécrétion, à la fois mérocrine et holocrine de la thyroïde, ne saurait surprendre, car elle n'est pas spéciale à cette glande, elle s'observe encore, en particulier, au niveau de l'hypophyse » (Lucien, Parisot, Richard).

Phénomènes d'excrétion.

Le passage de la colloïde dans les espaces interstitiels périfolliculaires (phénomènes d'excrétion) est démontré par la mise en évidence, à l'aide de réactifs appropriés, de la substance colloïde à l'intérieur des lymphatiques péri-folliculaires (Biondi, Langendorff et Renaut). Quant au mécanisme par lequel ce passage s'effectue, il n'est pas encore élucidé. Pour certains, la sortie de la colloïde s'effectuerait par une sorte de transsudation à travers l'épithélium folliculaire ; pour d'autres, le départ aurait lieu par effraction en un point de la paroi.

Quoi qu'il en soit, il est actuellement démontré que les phénomènes d'excrétion peuvent s'effectuer de façon relativement rapide. Après injection, chez le jeune cobaye, d'extract pré-hypophysaire, excito-sécréteur de la thyroïde, Aron a constaté, moins de douze heures après, une excrétion totale de la colloïde : l'épithélium, à ce moment, présente une hypertrophie considérable, une hyperplasie très nette, et surtout les cavités folliculaires sont presque entièrement vidées de leur contenu colloïde. « Lorsque l'excrétion est complète, les cavités vésiculaires apparaissent tout à fait vides, elles subissent un véritable collapsus et parfois ne laissent plus percevoir, à leur intérieur, qu'une fente étroite ». On a alors l'image d'un amas cellulaire plein. En étudiant les amas épithéliaux inter-folliculaires, nous avons déjà signalé cette notion des ilots pleins, phase d'excrétion, et des vésicules, phase de rétention, du cycle sécréto-excréteur du follicule thyroïdien (Garnier, W. Bénard, Mac-Carrison). De son étude de l'action sur la glande thyroïde, de

L'hormone pré-hypophysaire, Aron conclut : « L'activité glandulaire de l'épithélium thyroïdien, en ce qui regarde une vésicule déterminée, s'exerce suivant un cycle : l'excrétion de la colloïde a pour condition sa résorption par l'épithélium après qu'elle s'est préalablement accumulée dans la cavité vésiculaire. Il paraît justifié de conférer aux lacunes le nom de vacuoles de résorption. »

La régénération, ou le rajeunissement, de l'épithélium thyroïdien.

La glande thyroïde n'est pas, comme on pourrait le croire, une glande immuable, une glande stable. Comme l'ont établi les travaux successifs des histophysiologistes modernes, la glande thyroïde se régénère continuellement, elle évolue, elle dégénère partiellement, et se reconstitue au cours de l'existence, elle présente des manifestations hyperplasiques, rapides et transitoires, sous l'influence des facteurs dont on commence à entrevoir l'importance. M. Wegelin a vu dans la glande thyroïde de l'homme adulte des bourgeonnements de l'épithélium des parois des vésicules, avec néoformation de petites vésicules (Réunion plénière de la Société anatomique, oct. 1929).

J. Goldner (1925), en étudiant l'histophysiologie de la thyroïde au cours de l'évolution des fractures, voit se produire dans l'organe des processus hyperplasiques accompagnés de mitoses fréquentes et constantes. C'est surtout P. Florentin (de Nancy) qui s'est occupé, dans ces derniers temps, de cette question. Cet auteur a étudié les phénomènes de régénération de l'épithélium thyroïdien en provoquant une suractivité fonctionnelle de la glande par des injections de pilocarpine et d'ésérine. « Les traités classiques d'histologie, écrit-il, ne parlent pas de la régénération de l'épithélium thyroïdien. Pour la plupart des auteurs, ce corps thyroïde demeure rangé, selon la classification de Bizzozero, dans la catégorie des glandes stables, c'est-à-dire

des organes glandulaires qui demeurent immuablement fixés, dans leur structure intime, à partir des dernières multiplications cellulaires de l'histogénèse ».

En réalité « le corps thyroïde, loin de représenter une glande stable, peut, au cours de l'existence, réagir vis-à-vis d'une série d'excitants, et ceci en multipliant ses éléments cellulaires. Ces processus néoformateurs sont vraisemblablement en rapport avec l'activité sécrétoire, ainsi qu'en témoignent les constatations expérimentales ».

A la puberté, chez le mâle, et surtout au moment de la première gestation chez la femelle, on observe des modifications très spéciales de la thyroïde : les vésicules à colloïde diminuent de volume et de nombre; par contre les îlots pleins interstitiels s'accroissent en nombre et prennent un développement considérable. Ces modifications sont le résultat d'une excrétion de la colloïde : les îlots pleins pouvant représenter, comme nous le savons, des vésicules vides de leur contenu et revenues sur elles-mêmes. Cependant, bien que Florentin envisage « cette hypothèse comme assez vraisemblable en ce qui concerne certaines vésicules à colloïde et certaines espèces animales » cet auteur pense que « dans la majorité des cas l'augmentation des amas interstitiels est le résultat du bourgeonnement actif de la paroi des vésicules (1), bourgeonnement donnant à la glande le véritable aspect adénomateux déjà entrevu par Albeck et Borzytowski ».

En effet, par ses injections de pilocarpine et d'ésérine, Florentin reproduit chez le cobaye les mêmes modifications histologiques que celles observées chez la femelle au cours de la gestation, phénomènes de multiplications cellulaires avec

1. Si dans la majorité des cas, l'élément régénérateur des vésicules thyroïdiennes est l'épithélium vésiculaire lui-même ou les cordons interstitiels de Wolfer, P. Florentin a pu observer dans la thyroïde de cobaye adulte des vestiges du canal thyroïdienne donnant naissance, par bourgeonnement latéral, à des néovésicules (*Revue fr. d'Endocr.*, février 1931, p. 21).

production de nodules plasmodiaux au sein des parois folliculaires. Ces nodules plasmodiaux, véritables équivalents d'amas épithéliaux interstitiels, sont l'origine de nouvelles vésicules.

Les injections de liquide folliculaire (J. Watrin et P. Florentiu), les injections de sérums hétérogènes sont également capables de provoquer des mitoses dans le corps thyroïde des cobayes impubères. Ces investigations présentent un gros intérêt, car « des recherches nouvelles, orientées dans ce sens, pourront peut-être permettre d'élucider l'origine de certains processus hyperplasiques du corps thyroïde ».

Notion d'hyperfonctionnement thyroïdien.

Les termes d'hyperfonctionnement thyroïdien et d'hyperthyroïdie ne sont pas équivalents. Une glande thyroïde dont la sécrétion serait augmentée alors que son excrétion serait nulle, une glande en régénération, sont des glandes en hyperfonctionnement histo-physiologique, mais cet hyperfonctionnement glandulaire local ne se traduit pas forcément par une augmentation du métabolisme basal ; il n'y a pas obligatoirement hyperthyroïdie.

Nous venons de voir que le corps thyroïde peut présenter des signes nets d'hyperfonctionnement sous l'influence de facteurs nombreux et variés : facteurs physiologiques (gestation), facteurs pathologiques (fractures, maladies infectieuses), facteurs chimiques excito-sécréteurs : pilocarpine (Wyss, Andersonn, Florentin), leucine et neurine (Galeotti), choline (Pighini), folliculine (Watrin et Florentin), protéines diverses : lactalbumine, sérum antidiphthérique ; essence de térébenthine même (Schockaerts). Sous l'influence d'intoxications légères de natures diverses, comme au cours d'infections à retentissement organique modéré, on peut observer des signes d'hyperfonctionnement thyroïdien. Quels sont donc les caractères anatomo-pathologiques d'une glande

thyroïde en activité ? Macroscopiquement une glande thyroïde active se montre volumineuse, turgescente, par suite de la vaso-dilatation des vaisseaux thyroïdiens. Microscopiquement on trouve cette hyperémie vasculaire. Mais les éléments les plus précis et les plus certains, qui permettent de fixer par l'examen histologique le degré d'activité fonctionnelle de la glande thyroïde, sont ceux tirés des caractères histologiques de la cellule thyroïdienne. Une cellule thyroïdienne active est une cellule haute avec d'abondantes granulations intra-protoplasmiques, avec un noyau volumineux riche en chromatine et rejeté à la base. Rappelons que l'abondance des vacuoles traduit la rapidité de l'excrétion glandulaire. Quant à l'abondance de la colloïde elle dépend non seulement de l'activité glandulaire, mais encore du besoin de l'organisme en hormone thyroïdienne. Une glande excrète, en effet, proportionnellement aux besoins de l'organisme. Si ceux-ci sont modérés, la glande sécrète davantage qu'elle n'excrète, l'épithélium s'aplatit, la colloïde s'accumule à l'intérieur des vésicules. Si les besoins organiques sont intenses, l'épithélium s'hypertrophie et les vésicules se vident de colloïde. On peut créer expérimentalement ce besoin, « cette soif » de l'organisme en hormone thyroïdienne par la thyroïdectomie sub-totale. Si l'on extirpe suffisamment de glande pour que la sécrétion du moignon restant soit insuffisante aux besoins de l'organisme, non seulement l'épithélium thyroïdien entre en hyperactivité, mais les vésicules se présentent vides de colloïde. La glande thyroïde est en état d'excrétion permanente. Plus exactement, il semble que la sécrétion thyroïdienne, au lieu de s'accumuler dans les follicules, passe directement dans les espaces interstitiels périfolliculaires. Nous verrons que l'association de ces deux caractères histologiques, symptomatiques de l'hyperfonctionnement thyroïdien par besoin exagéré de l'organisme en hormone glandulaire : hypertrophie des cellules thyroïdiennes, diminution ou absence de la colloïde, sont les deux caractères essentiels de l'image his-

tologique d'une thyroïde basedowienne. C'est donc l'association, paradoxale au premier abord, de ces deux signes, réalisant une vésicule à épithélium hypertrophié et vide de colloïde, qui serait caractéristique de l'hyperthyroïdie.

Ce besoin exagéré de l'organisme en hormone thyroïdienne peut également s'observer dans certaines conditions physiologiques. On sait en effet que l'hormone thyroïdienne préside à la différenciation des tissus. Si les têtards, par exemple, sont éthyroïdés, ils ne se métamorphosent pas. L'image histologique de la thyroïde d'un têtard en métamorphose correspond donc à une thyroïde en hyperfonctionnement par besoin particulièrement important de l'organisme en hormone thyroïdienne. Or l'examen histologique de la thyroïde des batraciens en métamorphose montre un épithélium vésiculaire très élevé et une colloïde pauvre, fluide, peu colorable (Mayerowna, C. R. Soc. de Biologie, 1922), c'est-à-dire les deux caractères histologiques essentiels signalés plus haut. Comme, d'une façon générale, en dehors des cas expérimentaux ou pathologiques, une glande thyroïde est justement en hyperfonctionnement parce que sollicitée par les besoins de l'organisme, on peut conclure qu'une thyroïde active est constituée par des vésicules peu volumineuses, avec un *épithélium cylindrique, élevé, une colloïde pâle et peu abondante.*

Notion d'hypofonctionnement thyroïdien.

S'opposant à la cellule thyroïdienne en hyperfonctionnement, la cellule thyroïdienne au repos fonctionnel se présente avec une forme plate, un protoplasma peu abondant, homogène, sans granulations, un noyau petit et rétracté. Au cours du jeûne et de l'inanition, la glande thyroïde se met au repos. L'épithélium vésiculaire s'aplatit et suspend son activité. De plus la colloïde n'est plus versée dans le torrent circulatoire et s'accumule dans les vésicules. L'hormone thyroïdienne activant la déperdition azotée des tissus

la colloïde, dans un organisme en état d'inanition s'accumule dans les follicules. C'est là un véritable phénomène organique de défense.

L'abondance de la colloïde n'est pas un signe obligatoire de l'hypofonctionnement. Bien que l'épithélium thyroïdien des animaux hibernants présente les mêmes caractères d'hypofonctionnement, leurs vésicules thyroïdiennes peuvent être pauvres en colloïde. Les réserves de l'animal hibernant lui permettent de subsister en état de vie ralentie. L'épithélium thyroïdien suspend son activité, se met au repos. La colloïde accumulée dans les vésicules suffit aux besoins de l'organisme, et c'est pourquoi elle diminue progressivement au cours de l'hibernation. Nous avons donc chez les animaux hibernants, un exemple d'hypofonctionnement manifeste de la thyroïde avec élimination progressive et utilisation par l'organisme de la colloïde intra-folliculaire, c'est-à-dire une image d'hypofonctionnement avec colloïde peu abondante.

L'image histologique de la thyroïde des têtards nous a donné un exemple d'une glande en activité physiologique par suite de la différenciation intense des tissus de l'animal. Inversement, la thyroïde de certaines larves de batraciens qui ne se métamorphosent jamais, nous montre l'image d'une glande à l'état de repos. On rencontre en effet dans la nature des larves géantes de batraciens qui ne sont pas métamorphosés. Jensen, cité par C. Courrier, a trouvé, à la fin du mois de mars, des têtards de *Rana esculenta* ayant passé l'hiver sans se métamorphoser. Or leur thyroïde possédait des vésicules volumineuses remplies de colloïde et dont l'épithélium était aplati. Courrier cite également le cas de l'axolotl ; c'est la larve de l'amblyostome du Mexique qui, chez nous, passe toute sa vie à l'état larvaire et reproduit sans se métamorphoser. Laufberger (1913) a montré que les axolotls nourris avec de la thyroïde de bœuf se transforment en amblyostomes. Jensen a étudié le corps thyroïde de ces axolotls. Or là encore il a constaté de

grandes vésicules revêtues d'un épithélioma aplati avec une colloïde abondante.

On peut également supprimer expérimentalement le besoin de l'organisme en hormone thyroïdienne et provoquer, par suite, un hypofonctionnement de la thyroïde. C'est la contre-partie de la thyroïdectomie subtotale.

Il suffit de saturer artificiellement le milieu humoral de l'organisme en principe thyroïdien par des injections d'extrait glandulaire. Or cette hyperthyroïdisation expérimentale amène au niveau du corps thyroïde les mêmes modifications que celles que nous venons d'étudier sur le corps thyroïde déficient des modèles néotémiques. Nous pouvons donc conclure qu'une thyroïde en hypofonctionnement renferme des vésicules très vastes, avec un épithélium aplati et le plus souvent une colloïde abondante et chromophile. Nous reviendrons plus loin sur l'action de l'hyperthyroïdisation expérimentale sur le corps thyroïde. Mais nous voudrions d'abord, dire quelques mots sur la polarité sécrétoire de la cellule thyroïdienne.

Polarité sécrétoire.

Les différents phénomènes histo physiologiques que nous avons étudiés jusqu'ici, s'interprètent de façon commode en admettant l'hypothèse de la *double polarité sécrétoire* de la cellule thyroïdienne. La cellule thyroïdienne sécréterait à la fois par son pôle basal et son pôle apical. Autrement dit, l'hormone thyroïdienne en circulation, proviendrait d'une part de la sécrétion du pôle basal qui passerait directement dans l'espace interfolliculaire ; d'autre part de la sécrétion du pôle apical (substance colloïde) qui passerait secondairement dans l'espace interfolliculaire par le phénomène de l'excrétion. Si, personnellement, à l'aide des arguments que nous étudions plus loin, nous admettons volontiers cette double polarité sécrétoire, nous rejetons l'hypothèse de la sécrétion de deux hormones distinctes et

a fortiori de plusieurs hormones. Il n'y a qu'un seul type de sécrétion. La colloïde représente la portion de la sécrétion non immédiatement utilisée et mise en réserve.

L'organisme ne s'en sert pas habituellement, mais peut l'utiliser, par le phénomène de l'excrétion, pour des besoins subits (croissance, grossesse, infection) qui nécessitent une plus grande consommation d'hormones. Ce qui le prouve, ce sont les expériences de thyroïdectomie subtotale qui montrent qu'au niveau du moignon en hyperplasie vicariante, les vésicules sont vides. L'organisme qui a un besoin intense d'hormone par suite de la sécrétion insuffisante du fragment thyroïdien laissé en place, a utilisé les réserves de la glande, a vidé les vésicules de leur contenu et l'épithélium glandulaire, malgré son hypertrophie, ne sécrète que par son pôle basal.

Ce qui prouve encore que la colloïde représente une réserve d'hormone, c'est que cette colloïde augmente dans les vésicules d'un animal soumis à l'ingestion de thyroïde. Ainsi que nous venons de le voir, en cas d'hyperplasie compensatrice, la sécrétion du pôle apical est tarie, le phénomène de l'excrétion est donc inutile ; seule la sécrétion du pôle basal persiste et est exagérée. C'est l'image de l'hyperplasie, de l'hyperfonctionnement, par besoin intense et *prolongé* de l'organisme en hormone. Lorsque ce besoin est fugace et transitoire, le phénomène de l'excrétion peut suffire, en fournissant à l'organisme les réserves de la glande.

L'hypothèse de la double polarité sécrétoire de la cellule thyroïdienne a été défendue par de nombreux auteurs (Garnier, Bensley, A. Célestino da Costa, C. Courrier). De nombreux arguments plaident en faveur de cette opinion.

Parreira, en examinant histologiquement des thyroïdes en hypertrophie compensatrice, a rencontré des images qui indiquent une forte sécrétion vacuolaire dans le pôle basal de la cellule. Cowdry, se basant sur ses observations relatives à la localisation de l'appareil réticulé de Golgi, tantôt au pôle basal, tantôt au pôle apical de la cellule thyroï-

dienne, pense également que celle-ci est capable d'excréter soit dans la cavité vésiculaire, soit dans les espaces inter-vésiculaires. Ces données paraissent appuyées encore par les faits pathologiques mis récemment en lumière dans les tumeurs de la thyroïde de l'homme (tumeurs thyroïdiennes à polarité alternante de P. Masson).

Cette manière de voir s'accorde bien avec les faits que nous avons étudiés jusqu'ici. Si les besoins de l'organisme en hormone thyroïdienne sont importants, la cellule sécrète surtout du côté périphérique, la colloïde vésiculaire est fort réduite. Ce type fonctionnel se trouve exagéré dans la maladie de Basedow; on l'observe dans les thyroïdes en hypertrophie compensatrice. Si au contraire, les besoins de l'organisme sont réduits, la cellule cesse sa sécrétion périphérique désormais inutile, l'excrétion ne se produit pas, la cellule sécrète surtout dans la cavité vésiculaire où la colloïde en s'accumulant amène l'aplatissement des cellules folliculaires. Le goitre colloïde est l'exagération de cet état.

ACTION DE L'HYPERTHYROIDISATION SUR LE CORPS THYROÏDE

(Homopothérapie modératrice et substitutive).

On pourrait croire que l'administration d'extrait thyroïdien à un animal stimule sa glande thyroïde et provoque une certaine activité sécrétrice de l'épithélium folliculaire. C'est même en s'appuyant sur cette notion que certains auteurs (Richard et Hermann (1), Rienhof) ont pu défendre l'idée d'une action homostimulante de l'opothérapie spécifique.

Dans l'hypothèse de cette action homostimulante on devrait trouver, en étudiant la glande thyroïde chez les animaux hyperthyroïdisés, des vésicules volumineuses avec un épithélium cylindrique et une colloïde peu abondante, puisque c'est là, nous l'avons vu, l'image d'une thyroïde active. Or il n'en est rien, et la majorité des auteurs qui se sont occupés de la question, ont trouvé, au contraire, dans ces cas là, une atrophie et un hypofonctionnement de la glande.

C'est ainsi que Peiser (1906), chez les animaux soumis à l'injection de thyroïde, trouva la diminution de cet organe; Utterström (1910) observa la glande pâle et moins volumineuse que celle des témoins; l'examen microscopique montra l'augmentation en nombre et en volume des vésicules, avec accumulation de colloïde et aplatissement des cellules

1. Cité in *Traité d'Endocrinologie (La thyroïde, p. 557)*, Lucien, Parisot, Richard.

de la paroi vésiculaire, ainsi que de leurs noyaux. Kojima (1917) fit des constatations semblables. Hewit (1920) trouva la thyroïde diminuée après le traitement thyroïdien chez le rat blanc. Cameron et Sedziak, Cameron et Carmichael (1921) trouvent la même chose chez le rat et le lapin. Chez un coq soumis pendant 249 jours au traitement thyroïdien à petites doses (25 milligrammes par jour), Mme Parhon et M. Goldstein (1921) ont trouvé la glande constituée surtout par de petits follicules, tassés les uns contre les autres, riches en colloïde, à réactions tinctoriales normales, à cellules du type endothélioïde. La vascularisation était plutôt pauvre.

Certains auteurs ont expérimenté sur les têtards. Pour Jensen (1920), l'hyperthyroïdisation provoque une atrophie glandulaire, mais avec une diminution de la colloïde chez les têtards. Champy (*Arch. morphol. gén. et expér.*, 1922), constate que chez les têtards ainsi traités la colloïde n'augmente pas.

Quelques résultats discordants ont d'ailleurs été notés : c'est ainsi que Ballet et Enriquez (1895), Ghedini (1903) soutiennent que l'absorption de thyroïde cause l'hypertrophie de la glande homonyme. Pour Peiser l'augmentation de volume de la thyroïde chez les animaux de Ballet et Enriquez serait due vraisemblablement à une infection, hypothèse qu'Ufferström ne trouve pas inadmissible, car les auteurs précédents ont noté en même temps une infiltration de cellules lymphatiques. C. Courrier a repris récemment l'étude de l'action de l'ingestion thyroïdienne sur le corps thyroïde. Courrier s'est adressé à des chats et à des chiens, animaux en croissance et adultes, auxquels il a fait ingérer 0 gr. 05 à 0 gr. 50 par jour de glande thyroïde fraîche. « Sous l'influence de l'hyperthyroïdisation, on assiste, écrit-il, à une mise au repos de la thyroïde, caractérisée histologiquement par la présence de vésicules vastes, confluentes, à épithélium très plat, très pauvre en cytoplasme, évidemment non fonctionnel. Si le traitement thyroïdien continue, l'involution de

la glande se produit ; il y a disparition d'un certain nombre de vésicules, il ne subsiste que quelques amas de cellules épithéliales. Les cellules interfolliculaires de Weber ne sont pas atteintes par le processus involutif, les boyaux de Woelfler qu'elles constituent paraissent plus nets que dans une thyroïde normale, du fait de la disparition des vésicules ». Plus récemment encore, en 1930, Kliwanskaja-Kroll, a également observé sur des rats en voie de croissance, qu'après trente jours d'ingestion de substances thyroïdiennes, le corps thyroïde montre des altérations évidentes caractérisées par l'atrophie de l'épithélium et par la suppression de la sécrétion.

Nous pouvons donc conclure de cette étude que l'opothérapie spécifique exerce sur la glande homologue (homopothérapie) une action modératrice et substitutive (Hallion) et non pas une action stimulatrice.

C'est pourquoi nous devons nous demander s'il ne serait pas plus logique de chercher à remplacer l'homopothérapie substitutive par l'hétéropothérapie stimulante. En cas d'hypofonctionnement de la thyroïde, l'administration de prolan hypophysaire, par exemple, serait plus justifiée que celle d'extrait thyroïdien, lequel réalise une médication purement substitutive. En cas d'hyperfonctionnement glandulaire, l'opothérapie homologue serait, au contraire, indiquée. Les bons effets de l'opothérapie thyroïdienne, administrée à certains basedowiens, s'expliqueraient peut-être mieux, à notre sens, par cette action modératrice de l'opothérapie directe, que par la théorie de la dysthyroïdie.

La thyroxine étant l'élément le plus important de cette opothérapie thyroïdienne, nous avons voulu nous rendre compte si cette thyroxine possédait la même action involutive, sur le corps thyroïde, que l'extrait thyroïdien. Nous avons, pour ce faire, soumis un lapin à des injections de thyroxine synthétique Roche pendant plus d'un mois. Nous avons constaté l'atrophie du corps thyroïde avec un épithélium folliculaire étiré et aplati à la manière d'un endothé-

lium. (V. la *microphotographie*, à la fin de la troisième partie de ce travail, planche II, fig. 3).

Pour compléter notre étude de l'histo-physiologie de la thyroïde, sans entrer dans les détails de la constitution chimique de la glande, il nous paraît utile de rappeler encore quelques notions essentielles au sujet du principe de son hormone, principe exactement défini et dont l'importance physiologique est grande : la thyroxine.

La thyroxine.

Dès que l'on soupçonna l'existence d'une hormone thyroïdienne, on cherch à extraire le principe actif de la glande thyroïde. Ce fut Baumann qui, l'un des premiers, ayant remarqué les effets favorables de l'iode sur le goître eut l'idée de rechercher la présence de ce métalloïde dans la glande.

Par *hydrolyse acide* (action sur le tissu thyroïden d'une solution bouillante d'acide sulfurique à 10 %) il isola une substance organique iodée à laquelle il donna le nom d'*iodothyrine* et qui contient 10 à 14 % d'iode. Mais l'iodothyrine n'égale ni en efficacité, ni en constance, l'action de l'extrait thyroïdien et l'on ne tarda pas à se convaincre que ce n'était pas là le produit spécifique de la sécrétion thyroïdienne.

Oswald reprit ces recherches et découvrit dans le parenchyme thyroïdien deux substances albuminoïdes : l'une est une nucléoprotéide phosphorée, l'autre est une albumine iodée dont la composition centésimale, sauf en ce qui concerne l'iode, est à peu près la même chez tous les animaux d'une même espèce et apparaît ainsi comme un composé nettement défini. Il donna à cette substance le nom de *thyréoglobuline*. Dans la glande normale, cette thyréoglobuline serait en raison directe de la quantité de substance colloïde. Elle est le seul protéique iodé thyroïdien et contient à peu près tout l'iode thyroïdien.

Kendall, à son tour, reprenant la question, parvint à isoler du corps thyroïde (en 1915) un nouveau corps *cristallisable*, extraordinairement riche en iode (60 à 65 %). Il l'obtint par *hydrolyse alcaline* (action sur le tissu thyroïdien d'une solution de soude caustique). Ayant essayé d'en déterminer la structure, il échoua ; mais il conclut qu'elle était un dérivé triodé de l'oxyndol. C'est sur cette erreur de conception qu'il basa son nom : thyréoxyndol ou thyroxine pour abrégé. La méthode d'extraction de la thyroxine découverte par Kendall avait un rendement beaucoup trop minime pour permettre une expérimentation intensive du nouveau produit. C. R. Harington chercha d'abord à modifier la méthode de Kendall afin d'en augmenter le rendement. Il fit l'hydrolyse par une solution alcoolique d'hydrate de soude et obtint un rendement 25 fois supérieur. Enfin en 1927, Harington et Barger réussirent à préparer *synthétiquement* une substance dont les propriétés physico-chimiques et physiologiques sont identiques à celles de la thyroxine de Kendall.

Physiologiquement la thyroxine est de beaucoup la plus active des substances iodées que l'on peut extraire de la thyroïde. Ses effets sont équivalents à ceux des extraits thyroïdiens. Les expériences de Gaddum ont montré que l'action de la thyroxine sur la métamorphose des têtards était absolument identique à celle des extraits thyroïdiens. L'administration de thyroxine à de jeunes animaux (expériences de Cameron et Carmichael) amène un retard de croissance et une certaine atrophie de la glande thyroïde qui a l'air anémique, et semble se mettre au repos comme après l'administration d'extrait thyroïdien. Sainton qui a fait des expériences sur le blanchiment des plumes de volailles avec la thyroxine et les extraits thyroïdiens conclut : « Ces expériences montrent que l'hyperthyroxinisme amène les mêmes troubles que l'hyperthyroïdisation : même modification des phanères, même accélération de la croissance... De ces observations il résulte qu'au point de vue expérimental

l'action de la thyroxine est analogue à celle des extraits thyroïdiens ».

Même analogie d'action sur le métabolisme basal, avec une différence cependant : l'administration de thyroxine n'est pas comme celle d'extrait thyroïdien, suivie d'un effet presque immédiat, il y a une période latente précédant la période d'action.

Arnold en étudiant l'action de la thyroxine sur le métabolisme du rat, constate que, dans les quelques heures (2 à 4) qui suivent l'administration du produit, le métabolisme basal décroît pour remonter ensuite au bout d'environ 18 heures.

Sturgis chez les lapins, Sierens et Noyon sur des pigeons, expérimentent avec les mêmes résultats (d'après P. Martin). Nos expériences chez le lapin confirment également ce phénomène. Tous les auteurs qui ont expérimenté la thyroxine chez les myxœdémateux ont constaté le même retard dans l'action de ce médicament sur le métabolisme basal, l'augmentation maxima du métabolisme basal n'ayant lieu que cinq à huit jours après son administration. Ainsi que l'écrit Dautrebande « il est clair d'après cela, et il faut signaler ce fait, que la concentration de la thyroxine dans les tissus n'est pas le seul facteur qui gouverne le métabolisme. Il est certain que la thyroxine peut reproduire à la longue la plupart des symptômes de l'hyperthyroïdie, mais il n'en est pas moins vrai qu'après une injection de dix milligrammes de thyroxine par voie intra-veineuse, au moment où la thyroxine est dans le corps à sa concentration la plus forte, l'organisme ne manifeste aucun signe d'hyperthyroïdie. Il semble donc que les effets qui sont généralement attribués à la thyroïde peuvent être indirects ». Avant que la thyroxine puisse être incorporée au protoplasma, il est possible qu'un certain nombre de réactions profondes soient nécessaires. P. Martin pense que la thyroxine ne peut déclencher son action physiologique qu'après avoir été modifiée par l'addition d'un groupe, peut-être hydroxyl. Toutefois, il est

prouvé que la thyroxine peut agir directement sur les tissus en y accroissant les phénomènes d'oxydation. Cela ressort des expériences de K. Dresel qui a étudié *in vitro* l'influence de la thyroxine, sur la respiration cellulaire de différents organes préalablement soumis à une injection sous-cutanée de un milligramme de thyroxine (expériences citées par Dautrebande).

La diiodotyrosine.

Si la thyroxine est physiologiquement la substance iodée de beaucoup la plus active que l'on peut extraire de la thyroïde, ce n'est pas la seule, et une autre substance, la *diiodotyrosine*, sur laquelle on a récemment attiré l'attention, paraît avoir également une certaine importance, bien que d'un tout autre ordre.

Nous avons vu que la thyroglobuline est le seul protéique iodé de la thyroïde. Quels sont donc les acides aminés vecteurs d'iode dans la molécule de la thyroglobuline ? « Ingvaldsen et Cameron, Harington et Randall, ont prouvé la présence de diiodothyrosine dans les produits d'hydrolyse de la thyroïde totale. Il semble logique d'admettre que cette diiodotyrosine provient de la thyroglobuline puisque celle-ci contient à peu près tout l'iode thyroïdien et puisqu'elle est le seul protéique iodé thyroïdien. Ingvaldsen et Cameron ont traité 60 gr. de thyroglobuline par la méthode décrite par Kendall pour la préparation de la thyroxine. Ils ont obtenu un acido-insoluble contenant 38,5 % d'iode qu'ils n'ont pas pu purifier à cause du faible rendement. Ils concluent cependant à la présence de thyroxine dans la thyroglobuline. *La diiodotyrosine et la thyroxine semblent donc être les principaux vecteurs de l'iode dans la molécule de thyroglobuline* ». (Blanchard, Penau et Simonnet). (Remarquons que la thyroxine n'est que l'éther iodé hydroxyphénique de la diiodotyrosine).

Nous verrons que la diiodotyrosine paraît beaucoup plus active que l'iode simple dans le traitement du goitre exophtalmique. Le Professeur J. Abelin (de Berne) a démontré

que la diiodotyrosine neutralise dans une certaine mesure et à certaines doses les effets de l'hyperthyroïdisation. C'est ainsi que chez un rat soumis à la thyroïde et dont l'examen du métabolisme basal montrait des élévations de + 52,6, + 98, + 155,3 %, l'élévation ne fut plus que de + 56, + 89,4, + 61,4, + 61,4, + 67,1 % si on continuait le traitement thyroïdien en y ajoutant en même temps la diiodotyrosine. J. Abelin suppose qu'il existe normalement une corrélation physiologique entre la thyroxine et la diiodotyrosine et qu'à l'état pathologique on peut observer des oscillations tantôt en faveur de la prédominance de l'une, tantôt à l'avantage de l'autre. Une telle déduction nous paraît encore trop hâtive pour que l'on puisse en tenir compte, mais nous avons voulu indiquer l'importance physiologique et thérapeutique possible de la diiodotyrosine.

Cette étude de la thyroxine et de la diiodotyrosine nous montre la complexité et le nombre d'inconnues qui obscurcissent encore le problème thyroïdien.

CAUSES D'HYPERFONCTIONNEMENT THYROIDIEN

Pour terminer notre étude de l'histo-physiologie thyroïdienne et avant d'entreprendre la description de l'hyperfonctionnement glandulaire basedowien, nous allons passer en revue les différentes causes actuellement connues de l'hyperfonctionnement thyroïdien. Ces causes peuvent être d'ordre physiologique ou pathologique.

1. — Causes physiologiques.

a) GROSSESSE, LACTATION, PÉRIODES MENSUELLES.

Pendant la grossesse la glande thyroïde subit un processus hypertrophique correspondant à un accroissement de l'activité fonctionnelle de la glande. Il est de notion courante que chez la femme la thyroïde augmente de volume pendant la grossesse. L'étude microscopique de la thyroïde des femelles pleines indique un état d'hyperémie de la glande, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules thyroïdiennes, une colloïde de consistance moindre et de faible colorabilité. Au cours de la lactation, Alquier (1910), M. et Mme Parhon (1921) ont constaté des réactions thyroïdiennes assez analogues. Au moment des périodes menstruelles on observe souvent chez la femme une poussée congestive du côté de la thyroïde.

Ces différentes constatations plaident en faveur d'une synergie fonctionnelle entre l'ovaire et la thyroïde.

b) INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE EXTÉRIEURE.

« En général la chaleur augmente la colloïde intra-vésiculaire et aplatit l'épithélium; le froid au contraire, excite la fonction thyroïdienne et détermine une hypertrophie de l'épithélium et une diminution de la colloïde qui apparaît creusée de vacuoles » (Garnier et Huguenin).

c) RÉGIMES ALIMENTAIRES.

La nature des substances alimentaires introduites dans l'organisme peut être cause d'hyperfonctionnement thyroïdien. Ce sont les viandes et les graisses qui paraissent surtout avoir une certaine influence à ce point de vue. Watson et Tanberg trouvent que le régime carné exclusif produit chez le rat une hypertrophie marquée de la glande avec prolifération des cellules thyroïdiennes par formation de bourgeons et de festons et une légère diminution de la colloïde.

Mac Carrison (1922) note que l'excès de graisses, chez les pigeons, déterminé par l'addition de beurre aux grains, produit l'hyperplasie du corps thyroïde avec augmentation du nombre des acini et hypertrophie marquée de leur épithélium. L'alimentation par l'acide oléique libre exerce, d'après cet auteur, une action stimulante importante sur le processus hypertrophique.

D'après E. et M. Mellanby (1921) l'hyperplasie thyroïdienne déterminée par l'excès de graisse dans l'alimentation ressemble à celle qu'on rencontre dans le syndrome de Basedow.

d) SUBSTANCES EXCITO-SÉCRÉTRICES DE LA THYROÏDE.

1^o *Substances chimiques.*

La pilocarpine. — Dès 1889, Wyss trouva qu'après l'injection de pilocarpine la glande thyroïde devient turgescence

hyperémique. Les cellules thyroïdiennes sont plus volumineuses et la partie intra-vésiculaire des cellules se prolonge au point de se confondre avec la masse colloïde centrale. Dans l'espace formé par les prolongements de deux cellules voisines l'auteur note de nombreuses sphérules brillantes et claires.

Anderson, Roger et Garnier, Galeotti, E. A. Schäfer, Florentin ont également constaté l'influence excito-sécrétoire de la pilocarpine sur la thyroïde.

La choline. — Pighini, chez de jeunes oiseaux traités par des injections de choline (5 à 16 injections de 0,005 à 0,01 gr.) a observé que les cellules des follicules thyroïdiens deviennent hautes, la colloïde est plus fluide, moins colorable et revêt souvent un aspect alvéolaire. L'épithélium interfolliculaire est également hypertrophié. L'auteur remarque la ressemblance de ces altérations avec celles qu'on observe dans le syndrome de Basedow.

La strychnine, l'alcool à dose non toxique, augmentent également l'activité thyroïdienne (Sajous).

L'iode et les iodures augmentent généralement la sécrétion de la colloïde et déterminent un aplatissement des éléments épithéliaux ; cependant d'après Marine et Lenhardt, cette action ne s'observe qu'avec de petites doses d'iode. Avec des doses plus grandes on obtient une hyperplasie active.

Protéines diverses. — Il semble qu'un grand nombre de substances étrangères à l'organisme sont capables de stimuler l'activité de la grande thyroïde. Schockaert a signalé la lactalbumine, le sérum antidiphthérique (et même l'essence de térébenthine) comme ayant cette propriété.

2^o Hormones (*Synergies glandulaires*).

Les hormones de nombreuses glandes endocrines paraissent capables d'exercer une action excito-sécrétoire sur le corps thyroïde. Ceci s'explique par la synergie qui existe entre les différentes glandes endocrines.

Ovaires. — Hallion, Renon et Delille, Parhon, ont noté chez l'animal après l'administration de préparations ovariennes une congestion du corps thyroïde avec tuméfaction des cellules folliculaires. Florentin et J. Watrin ont signalé l'existence de mitoses dans le corps thyroïde des femelles injectées au liquide folliculaire.

Surrénales — L'adrénaline paraît de façon constante augmenter l'activité sécrétoire de la thyroïde, tout au moins au début de son administration, car si la substance est administrée pendant une assez longue durée on observe dans la thyroïde, des signes d'épuisement avec un état d'atrophie (Ossokine).

Hypophyse. — Si jusqu'à ces derniers temps les auteurs ne s'accordaient pas sur l'action qu'exercent les extraits hypophysaires vis-à-vis de la thyroïde, de nombreux auteurs admettent actuellement que le lobe antérieur de l'hypophyse contient une hormone excito-sécrétice de la thyroïde. Max Aron, de Strasbourg, a montré que l'injection de 0 gr. 03 de préhypophyse fraîche à un cobaye de poids inférieur à 200 gr., et soumis à un régime bien défini, provoque moins de douze heures après l'injection une hypertrophie considérable et une hyperplasie des cellules épithéliales. « Ce sont des divisions indirectes qui de toute évidence assurent l'intense multiplication cellulaire. En de multiples points, un grossissement suffisant révèle des figures de mitose. Mais le processus est de courte durée et d'assez nombreuses amitoses sont susceptibles de le prolonger. La colloïde se colore moins vivement et des vacuoles se creusent à la périphérie, au contact des cellules. Ces vacuoles deviennent de plus en plus nombreuses, confluent, et l'examen d'un champ assez étendu de la préparation permet de constater par la comparaison des différentes vésicules à des phases diverses du phénomène, que peu à peu leurs cavités se vident ainsi de leur contenu. La cavité vésiculaire apparaît alors tout à fait vide. » L'action hypertrophique et hyperplasique de l'hormone pré-hypophysaire est parfois si intense pour

Aron que cet auteur écrit : « Les images fournies par les goitres avec hyperthyroïdisme offrent de grandes analogies avec celles que crée l'excitation expérimentale de l'organe au moyen de l'extrait préhypophysaire. »

e) EXTIRPATION GLANDULAIRE PARTIELLE.

La thyroïdectomie subtotale provoque un hyperfonctionnement du moignon restant. Il s'agit là d'une réaction vicariante.

II. — Causes pathologiques.

Garnier a montré le premier qu'au cours de toute infection il y avait une réaction thyroïdienne constante, caractérisée par une exaltation de son activité sécrétrice. Ces réactions doivent être recherchées systématiquement à l'aide des méthodes histologiques, car elles pourraient passer inaperçues en l'absence des signes cliniques manifestes. Au cours des intoxications expérimentales chez les animaux, on constate également une hyperactivité glandulaire.

Cette réaction thyroïdienne constante au cours des toxoinfections nous apparaît comme un véritable phénomène de défense; la surproduction d'hormone thyroïdienne ainsi mise en circulation, augmente les oxydations cellulaires, c'est-à-dire provoque la *fièvre*, phénomène favorable à la lutte de l'organisme contre les agents toxi-infectieux. Ce rôle primordial que joue la glande thyroïde dans les phénomènes de combustion cellulaire est hors de doute. On sait en effet que le suc thyroïdien est riche en catalase. La thyroïdectomie abaisse la teneur du sang en catalase. Par contre l'ingestion du corps thyroïde amène chez les animaux thyroïdectomisés une élévation considérable de la quantité de catalase contenue dans le sérum. Les cellules de la glande contiennent également une peroxydase (Garnier et Huguenin).

D'une façon générale, on peut donc dire que la plupart des agents toxi-infectieux introduits dans l'organisme, déterminent une exaltation de l'activité thyroïdienne, le processus initial d'hyperfonctionnement pouvant d'ailleurs être suivi d'une phase d'épuisement si l'effet toxique est intense et prolongé.

Le corps thyroïde, loin de représenter une glande stable, peut donc, au cours de l'existence, réagir vis-à-vis d'une série d'excitants et ceci en multipliant des éléments cellulaires et en exagérant son activité sécrétrice.

Des recherches nouvelles, orientées dans ce sens, pourront peut-être permettre d'élucider l'origine de certaines hyperplasies du corps thyroïde, et en particulier celle de l'hyperplasie basedowienne. L'hyperfonctionnement pathologique de la thyroïde est en effet réalisé avec son maximum d'acuité au cours de la maladie de Basedow. Les divers hyperfonctionnements étudiés jusqu'ici réalisent, en quelque sorte, autant de types intermédiaires entre l'activité quasi normale de la thyroïde et l'exaltation maxima de son activité telle qu'on la rencontre dans le basedow suraigu.

DEUXIÈME PARTIE

L'hyperplasie basedowienne.

CARACTÈRES HISTOLOGIQUES DE LA THYROÏDE DANS LE SYNDROME DE BASEDOW

Ainsi que le fait remarquer Maurice Letulle dans son *Traité d'Anatomie pathologique*, il est peu d'affections aussi nettement spécifiées sur le vivant, par des signes fondamentaux, que la maladie de Basedow et qui soient demeurées aussi longtemps privées d'un substratum histo-pathologique. C'est ainsi que Joffroy et Achard en 1893, Bérard en 1908, concluaient qu'il n'y a aucune caractéristique histologique qui permette de distinguer sûrement le goitre banal du goitre exophtalmique. « Toutefois dès 1896, Muller et Farnier s'élevaient contre cette manière de voir et signalaient des lésions d'hyperplasie cellulaire et des modifications de la substance colloïde comme caractéristique de la thyroïde basedowienne. A leur suite, Kocher, Simmonds, Zander, Mac Callum, Wilson, Dean Lewis, en s'appuyant sur de nombreuses observations, donnèrent comme tout à fait spéciales au goitre exophtalmique la prolifération et l'hyperplasie des vésicules thyroïdiennes » (1). En France, Roussy et Clunet, réalisant le premier travail important au sujet de cette question, conclurent également à l'existence de lésions histologiques spécifiques du corps thyroïde au cours de la maladie de Basedow. « Il est possible, écrivent-ils en 1914, de faire une description d'ensemble de la lésion du Basedow

1. In *Traité d'Endocrinologie*. Lucien, Parisot, Richard, *La thyroïde*, p. 334.

type, et nous mettons en fait, que lorsqu'on examine des préparations de goitre exophtalmique vrai, il est des plus facile d'en faire le diagnostic sur une coupe histologique, sans aucun renseignement clinique ou d'anatomie macroscopique, pourvu que la préparation soit d'une étendue suffisante. »

Nous avons vu que la glande thyroïde en hyperfonctionnement est caractérisée histologiquement par deux modifications essentielles : celle de l'épithélium vésiculaire qui augmente de volume et se multiplie, et celle de la matière colloïde qui devient moins abondante, moins épaisse et moins accessible aux colorants acides. Ce sont ces deux modifications, qui portées au maximum, forment les deux caractéristiques essentielles de la thyroïde basedowienne. Qu'il s'agisse d'un basedowisme intégral, primitif et récent, ou d'un goitre basedowien typique mais déjà ancien et involué (adénome toxique de Plummer) le processus fondamental et peut-on dire pathognomonique, consiste en une double lésion : une hypertrophie avec hyperplasie exubérante et le plus souvent « papillaire » des épithéliums thyroïdiens, d'une part, et de l'autre, une altération de la sécrétion de la matière colloïde, laquelle moins abondante et moins colorable, devient ductile, plus fluide ou même granuleuse. Seule l'étendue des lésions sépare le basedow typique des autres formes d'hyperthyroïdie ; l'hyperplasie diffuse et généralisée à toute la glande en cas de goitre exophtalmique est disséminée en îlots au sein du parenchyme glandulaire en cas d'adénome toxique. Toutefois, sans aller jusqu'à admettre l'opinion de Crile pour lequel il n'y a pas d'images spécifiques de l'hyperthyroïdie, nous devons reconnaître avec Dautrebande, qu'il est difficile à l'heure actuelle de faire reposer la classification des goitres sur l'anatomo-pathologie. Aussi pour ne pas compliquer le problème, nous limiterons notre étude aux lésions de la maladie de Basedow type. Celles-ci comprennent donc les deux lésions primordiales mentionnées plus haut et deux lésions accessoires.

Lésions primordiales : modifications épithéliales, modifications de la colloïde.

1^o Modifications épithéliales.

Le tissu épithélial est hyperplasié, poussant des végétations intra et extra-acineuses. Il y a également des travées cellulaires pleines, qui s'isolant et végétant pour leur propre compte, constituent de véritables nodules adénomateux. Les cellules épithéliales limitant les acini sont volumineuses, hautes, cylindriques, à protoplasma chromophile ; leur noyau est volumineux, situé à la base d'implantation de la cellule, bien coloré par les réactifs nucléaires, ce qui met bien en évidence la nucléole et la charpente de linine ; les cellules, par suite de leur hypertrophie, tendent à faire dans la cavité vésiculaire des saillies plus ou moins marquées.

2^o Modifications de la colloïde.

La substance colloïde est pâle, ne prenant pas les colorants basiques et ne se teintant que très légèrement par les colorants acides. Elle est peu abondante, peu dense, comme diluée et ne se fendille pas sous l'action du rasoir (colloïde ductile). Il est fréquent de noter en son centre des corpuscules chromophiles et des vacuoles périphériques. Cette dilution de la colloïde serait la première manifestation du basedowisme (A. Kocher).

Lésions accessoires.

On a noté en outre la présence de petits nodules épithéliaux, éosinophiles et de follicules lymphoïdes, considérés par Roussy et Clunet comme une des caractéristiques du goitre exophtalmique. Ces lésions sont, en réalité, assez inconstantes.

Telles sont les modifications que nous considérons comme spécifiques de l'hyperthyroïdie. Ce qui le prouve c'est que, d'une part, elles sont d'autant plus accentuées que l'hyperthyroïdie est plus intense, et que, d'autre part, elles entrent en régression, en involution, à mesure que l'hyperthyroïdie s'amende. A. Kocher, il y a déjà longtemps, a écrit : « Quand la maladie s'améliore, l'hyperplasie cellulaire diminue et la colloïde s'épaissit »,

**LÉSIONS D'AUTANT PLUS ACCENTUÉES QUE
L'HYPERTHYROIDIE EST PLUS INTENSE.
LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE L'HYPERTHYROIDIE SURAIGÜE.**

Les deux ordres de lésions histologiques que nous avons étudiés, sont d'autant plus accentués que l'évolution du syndrome de Basedow est plus intense et plus rapide. Louis B. Wilson dès 1908 signale que c'est dans les cas aigus qu'on trouve l'hypertrophie la plus marquée et une sécrétion abondante moins fluide et non colorable. Roussy et Clunet en 1914 notent également que les végétations papillaires intra-acineuses sont d'autant plus accentuées, que la chromophobie et la ductilité de la substance colloïde sont d'autant plus prononcées que la marche de l'affection est plus rapide, si bien que dans les formes aiguës « les acinis paraissent vides à un faible grossissement ».

Kocher, Mac Callum, Dean Lewis, ont distingué trois variétés cliniques : suraiguë, aiguë et subaiguë, auxquelles ils font correspondre un certain parallélisme de l'aspect des coupes. La dilution de la colloïde étant la première manifestation de basedowisme (A. Kocher), il n'est pas étonnant que la disparition presque complète de la colloïde s'observe en cas d'évolution suraiguë de la maladie. Au début de l'hyperthyroïdie, la colloïde est moins abondante, plus ductile, et plus pâle, c'est-à-dire que son accumulation intravésiculaire diminue alors que son excrétion augmente. Les phénomènes s'exagérant, l'hormone est directement versée dans le système vasculaire, seule la sécrétion du pôle basal persiste et est exagérée ; les vésicules sont vides. Tout se

passé comme si, sous l'influence d'un besoin exagéré de l'organisme en hormone thyroïdienne, la glande thyroïde entrait en hyperfonctionnement et abandonnait ses réserves en colloïde. C'est du moins là l'interprétation qui vient à l'esprit à la suite de l'étude de l'histo-physiologie thyroïdienne telle que nous l'avons exposée, et à la suite de l'étude de l'hyperplasie vicariante du corps thyroïde telle que nous l'étudierons plus loin. Mais quelle que soit la valeur de notre interprétation, la notion du parallélisme entre la diminution de la colloïde et la rapidité d'évolution du Basedow, doit être considérée, à l'heure actuelle, comme un fait acquis.

D'autre part, les travaux de Rienhoff, Mac Callum, Dean Lewis, Kocher, Roussy et Clunet, ont confirmé la relation qui existe entre le développement de l'hyperplasie et la marche plus ou moins aiguë de l'affection. Cette relation est encore notée récemment par Eggert Möller dans un cas de Basedow aigu mortel provoqué par l'ingestion d'extrait thyroïdien. Et cela est si vrai que dans les formes suraiguës de la maladie de Basedow l'hyperplasie épithéliale est telle, qu'elle peut revêtir un aspect pseudo-cancéreux ; quant à la colloïde, représentée encore par place par quelques amas granuleux, elle finit par disparaître entièrement. Ces altérations maxima ont été notées par MM. P. Carnot, H. Bénard, Rudolf et P. Véran, dans une forme galopante de la maladie de Basedow (1922). La rareté de ces cas, explique l'importance du document histologique fourni par cette observation. C'est pourquoi nous croyons utile de reproduire cette observation dans tous ses détails. L'étude histologique du basedow suraigu présente aussi pour nous un gros intérêt, car c'est dans cette forme clinique, c'est-à-dire dans le basedow dont toute l'histoire se résume en une poussée aiguë très sévère, sans rémissions, que les images histologiques se présentent avec leur aspect le plus pur et le plus net, et partant, non sujet aux difficultés d'interprétation que l'on peut rencontrer à l'examen histologique d'un basedow évo-

luant depuis longtemps, avec des périodes alternatives d'activité et de rémission ayant entraîné des images complexes d'involution. Ces cas de basedow aigu ne doivent pas être confondus avec les poussées aiguës qui compliquent l'évolution de la maladie de Graves, poussées aiguës que Zaliouk, dans une thèse inspirée par M. Carnot, classe en : poussées inaugurales, poussées épisodiques et poussées clôturales. Rienhoff a étudié l'anatomo-pathologie du goitre au moment de ces poussées aiguës. Après étude des malades par des métabolismes de base en série, il a prélevé, pour examen histologique, le pôle supérieur de la glande d'un côté, de manière à étudier l'aspect histologique du goitre à l'acmé de sa toxicité. Ici encore, au cours de ces poussées aiguës, comme au cours de la forme galopante, les deux signes essentiels sont la disparition de la colloïde, l'hypertrophie et l'hyperplasie de l'épithélium glandulaire. A côté des poussées aiguës qui sont très fréquentes, les formes galopantes paraissent exceptionnelles en Europe, mais semblent relativement moins rares en Amérique, puisque Rienhoff, en recherchant dans les archives du *Johns Hopkins Hospital* a pu étudier 50 cas de goitre exophtalmique fulminant.

OBSERVATION

(Publiée par P. Carnot, H. Bénard, Rudolf et Véran).

Mme L... Catherine, 29 ans, ménagère, entre à l'Hôtel-Dieu dans le service du professeur P. Carnot, salle Sainte-Madeleine, le 21 mars 1931. C'est une femme extrêmement amaigrie, aux yeux brillants et exorbités, au corps thyroïde très saillant. Son incessante agitation et son extraordinaire volubilité, jointes aux signes précédents, font aisément porter d'emblée, le diagnostic de syndrome basedowien.

La malade affirme que les accidents ne datent que de 4 semaines c'est-à-dire de fin février. Jusqu'à cette date, son cou n'était pas gros, ni déformé par aucune tuméfaction apparente ou simplement palpable de la région thyroïdienne (ce fait est affirmé par trois personnes de son entourage). A cette époque et en quelques jours, apparaît une tumeur

cervicale, douloureuse spontanément et à la pression, en même temps que survient une céphalée tenace avec courbature, fatigue extrême, anxiété, palpitations, irritabilité, insomnie, tremblement, épistaxis répétées à trois reprises, vomissements incessants, diarrhée, fièvre à 39°. La malade s'alite, souffrant pendant plusieurs jours d'une sensation très pénible de lourdeur et de tension douloureuse de la région cervicale antérieure.

Pendant huit jours, ces troubles persistent et s'accroissent : la malade n'a de repos ni jour ni nuit, se lève sans cesse, ne peut manger, mais boit, par 24 heures, plusieurs litres d'eau pour calmer une soif torturante. Dans sa famille on remarque l'aspect saillant de ses yeux, son regard étrange, et les modifications quotidiennes du volume de son cou qui, suivant les jours, est plus ou moins saillant et douloureux ; cette sensibilité thyroïdienne fait songer à une thyroïdite suppurée : elle est mal soulagée par des compresses chaudes appliquées en permanence suivant le conseil d'un médecin.

Au bout d'une semaine de cet état accompagné d'une fièvre irrégulière à 38°, 39° 40° suivant les jours, survient une accalmie : la fièvre tombe, les vomissements et la diarrhée cessent, l'anxiété et l'agitation diminuent, mais le corps thyroïde reste très volumineux et l'amaigrissement progresse avec une alarmante rapidité.

Vers le 10 mars (15 jours après le début des accidents aigus), les douleurs reprennent dans le corps thyroïde, bientôt suivies de la réapparition de tous les signes précédents. La fièvre se rallume ; l'insomnie est complète ; la malade s'alite. Elle entre à l'hôpital le 21 mars, n'ayant été soumise à aucune thérapeutique.

A son entrée, l'aspect de la malade est caractéristique :

Elle est véritablement cachectique. Son poids actuel est de 42 kgr. et elle a maigri de 20 kgrs. depuis un mois.

L'aspect vultueux du visage, la rougeur des pommettes tranchent sur la pâleur des téguments. Le regard est tragique. L'exophtalmie est très accentuée, caractérisée par l'existence des petits signes habituels en pareil cas.

Le corps thyroïde est très volumineux et se dessine parfaitement bien sur la maigreur du cou : la glande, dont la forme entièrement respectée est sensible dans toutes ses parties, résistante sans dureté, de consistance égale sans nodules, sans induration.

A la palpation, on perçoit, sur toute la surface du corps thyroïde, un thrill intense et continu qui correspond à un souffle continu à renforce-

ment systolique. A jour frisant, la tumeur est légèrement pulsatile.

Le tremblement est modéré, mais typique.

La tachycardie régulière atteint 140. Il existe un souffle systolique dans la moitié supérieure de la région précordiale ; mais ce souffle décroît d'intensité si l'on ausculte plus bas ; il semble diffuser de la région thyroïdienne. La tension artérielle est normale, 15-7 (au Vaquez). Ainsi que la tension moyenne (10 pour un indice oscillométrique de 6, au Pachon).

La respiration est saccadée, polypnéique. La voie est voilée, dysphonique.

La soif est intense, l'anorexie complète, la malade refuse toute alimentation et vomit le peu d'alimentation qu'elle absorbe. La constipation a remplacé la diarrhée.

L'examen neurologique ne révèle rien d'anormal. Aucun stigmate de syphilis acquise ou héréditaire.

La fin des dernières règles date du 3 février 1931. La malade avait été, jusqu'alors, régulièrement réglée mais peu abondamment.

L'agitation et le malaise psychique de la malade sont des plus saisissants. Elle ne peut rester couchée, s'assied dans son lit, modifie incessamment l'ordre de ses couvertures ou des objets placés sur sa table de chevet, se lève, sort dans les couloirs, adresse la parole successivement à toutes ses voisines et monologue sans arrêt. Elle est angoissée, inquiète, se plaint de douleurs dans toutes les régions du corps. La moindre question, toute tentative d'examen, provoquent des réponses hostiles et des réactions vaso-motrices intenses. La fièvre atteint 40° le 21 mars, 38°5 le 27 mars et oscille ensuite entre 39°5 et 38°. En somme : syndrome de Basedow très aigu, rapidement évolutif, avec cachexie, fièvre, agitation psychique et motrice, le début des troubles paraissant remonter seulement à un mois, chez une femme de 29 ans sans antécédents thyroïdiens.

La malade a eu 5 grossesses : le premier enfant, prématurément à 7 mois est vivant et bien portant ; le deuxième né prématurément à 6 mois avec des lésions buccales et un coryza abondant, est mort à 3 jours ; le troisième enfant, né à terme, est vivant et bien portant (4 ans 1/2) ; le quatrième et le cinquième sont mort-nés à 6 et 7 mois.

La malade ne se souvient pas d'avoir été malade avant l'affection actuelle.

Examens de laboratoire., — Pour éliminer toute possibilité de thyroï-

dite suppurée, 3 ponctions du corps thyroïde, ramènent seulement des traces de sang pur qui se révèle amicrobien à l'examen.

Hémoculture : négative sur divers milieux.

Métabolisme basal : il est augmenté de 200 % à l'appareil de Benedict, ce qui représente un chiffre record.

Réactions de Bordet-Wassermann dans le sang et réactions de Hecht fortement positives.

Réaction oculo-cardiaque : fortement positive : 140×95 .

Epreuve de Goetsch (injection de 1 milligr. d'adrénaline) positive ; pouls incomptable au bout d'une 1/2 heure. Angoisse. Pâleur, hypertension artérielle 18×8 , glycosurie dès la troisième heure et jusqu'à la sixième heure la malade ayant ingéré 140 grammes de sucre dissous dans 500 gr. d'eau une 1/2 heure avant l'épreuve.

Traitement institué. — Salicylate de soude (10 gr.), digitaline (X gouttes par jour), KBr (2 gr.), morphine (1 centigr.).

Le 25 mars, cinquième jour du séjour à l'hôpital, on pratique une injection de 0,15 de novarsénobenzol, à cause de la positivité de la réaction de Wassermann dans le sang. On abandonne en même temps, la thérapeutique salicylée que l'on remplace par l'administration de solution de Lugol à partir du 27 mars et à raison de XV gouttes par jour ; cette dernière médication n'ayant été mise en jeu que trois jours, son échec ne saurait être incriminé.

Dès le 27 mars, l'excitation de la malade fait insensiblement place à un état dépressif.

Le 31 mars elle tombe dans le coma et meurt le 1^{er} avril, *cinq semaines après le début apparent de la maladie.*

Autopsie. — Le corps thyroïde est très volumineux, mais sa forme est entièrement respectée.

Son poids est de 110 gr. au lieu de 25 à 30 gr. normalement.

A l'examen histologique (Mlle Tissier) ce qui frappe au premier abord, c'est l'aspect général de la coupe représentant une glande, suractive, proliférante, végétante, évoquant l'image d'un néoplasme thyroïdien. A un faible grossissement, la glande se montre constituée par une série de lobes séparés par des travées conjonctives très minces. Chacun de ces lobes est formé par des tubes épithéliaux, les uns de section circulaire, les autres, plus nombreux, de contours très irréguliers, du fait d'une série de végétations faisant saillie à l'intérieur de la cavité. Ces tubes-cavités sont tapissés d'une seule assise de cellules prismatiques à noyau régulier occupant la moitié inférieure de l'élément.

Quelques-unes de ces cellules, mais à vrai dire en petit nombre, montrent une certaine affinité pour l'éosine.

Les dimensions des cavités glandulaires sont variables sur les divers points d'une même préparation. Tantôt la disposition acineuse est manifeste, les cavités présentent une lumière assez large. Tantôt, au contraire, le tissu est plus dense, les cavités n'ont plus qu'une lumière virtuelle : dans ces zones cependant, on reconnaît encore l'individualité des tubes et des végétations intracavitaires dont le tassement donne l'illusion d'un tissu compact. Dans ces zones encore, l'épithélium n'est disposé que sur une seule couche.

Un caractère particulier de cette hyperplasie épithéliale est *l'absence quasi-complète de sécrétion colloïde*. Cette substance fait, en effet, défaut aussi bien à l'intérieur des cavités qu'en dehors d'elles.

Les cellules épithéliales sont toutes régulières. On ne trouve ni monstruosité nucléaire ni de figures de mitoses anormales.

Des coupes pratiquées dans les diverses parties du corps thyroïde montrent que la totalité de la glande est en état d'hyperplasie uniforme, sans conservation en quelque région que ce soit, de sa structure normale (*homogénéité des lésions*). (V. la *microphotographie*, planche I, fig. 4.)

A la suite de leur observation, MM. Carnot, H. Bénard, Rudolf et Vèran, ajoutent : « L'intensité de la prolifération épithéliale, la richesse des végétations papillaires intra-acineuses voisinant avec des boyaux épithéliaux tassés les uns contre les autres sont telles que l'on pourrait croire, à première vue, à un épithélioma du corps thyroïde. » Outre ces lésions épithéliales « la disparition de la colloïde est peut-être le fait le plus frappant des lésions de la maladie de Basedow à forme suraiguë. Elle manque totalement sur presque toutes les coupes que nous avons examinées, et il faut une longue patience pour en découvrir en certains points de faibles traces très dissociées et très peu chromophiles ». Alors que dans les formes communes du goitre exophtalmique les proliférations papillaires et l'absence de colloïde n'existent que sous forme disséminée par îlots au milieu du parenchyme glandulaire, « dans les formes surai-

guës, au contraire, l'*hyperplasie pseudo-cancéreuse* et la disparition de la colloïde sont des altérations qu'on retrouve en tous les points de la glande. Cette notion avancée tout d'abord par Rienhoff, admise ensuite par Blondin après étude des coupes du D^r Lecène, nous a paru se vérifier dans plusieurs de nos cas personnels. D'autre part, l'un de nous, ayant examiné, grâce à l'obligeance de MM. Welti et Huguenin, de nombreuses pièces opératoires provenant de basedowiens traités chirurgicalement, n'a trouvé d'altérations comparables à celles que nous publions ici que sur des corps thyroïdes prélevés au cours de poussées aiguës ou de formes aiguës du goitre exophtalmique ». Ceci confirme les constatations histologiques faites par Rienhoff au cours des poussées aiguës, constatations que nous avons mentionnées plus haut.

**ACTION DE L'IODE SUR LE CORPS THY-
ROÏDE. — HYPOFONCTIONNEMENT D'UNE
THYROÏDE NORMALE, INVOLUTION D'UNE
THYROÏDE BASEDOWIENNE SOUS L'IN-
FLUENCE DE L'IODE
TRAVAUX DE RIENHOFF**

Le parallélisme entre la toxicité et l'apparence histologique du goitre bien mis en évidence par l'étude du basedow suraigu et des poussées aiguës du basedow, peut encore être suivi au moyen de la thérapeutique iodée qui réalise une véritable *rémission expérimentale* de l'hyperthyroïdie permettant d'obtenir des pièces opératoires présentant tous les degrés de la toxicité. Rienhoff s'est récemment attaché à cette étude et ce sont ces travaux qui l'ont conduit à considérer l'adénome toxique comme un goitre exophtalmique « involué » c'est-à-dire en état de rémission.

Cette action de l'iode sur la thyroïde basedowienne existe d'ailleurs également sur la thyroïde normale ; de l'action de l'iode sur cette dernière on aurait pu prévoir la première.

L'action de l'iode sur la glande thyroïde normale a été étudiée depuis longtemps déjà.

Garnier en 1899, Luzzato en 1904, Kojima en 1917, ont montré que les iodures augmentent à tel point la sécrétion de la colloïde que cette dernière comprime les éléments épithéliaux et détermine leur dégénérescence ainsi qu'un état comparable au goitre colloïde.

D'après Marine et Lenhard cet état se produit avec les

petites doses d'iode. Avec des doses plus grandes on obtiendrait une hyperplasie active.

Rabinovitch en 1928 reprend l'étude des effets de l'absorption de l'iodure de potassium sur l'activité proliférative de la glande thyroïde chez le cobaye. Il constate que dans les trois premières semaines de l'ingestion, le nombre des mitoses augmente considérablement pour diminuer ensuite. Après 30 jours le volume des vésicules augmente ; elles deviennent irrégulières, l'épithélium s'aplatit et desquame.

W. B. Moser étudiant l'influence d'une alimentation *prolongée* iodée et thyroïdienne sur la glande thyroïde du chien (six semaines de médication iodée) constate, trois mois après arrêt de toute médication, un véritable aspect d'épuisement glandulaire succédant à celui d'hypersécrétion initiale : la substance colloïde est peu abondante : les cellules sont détachées et libres dans les acini.

Nous voyons donc, qu'à des doses convenables, l'iode produit sur le corps thyroïde deux modifications essentielles : *l'accumulation de colloïde et l'aplatissement des cellules vésiculaires*. L'iode agit donc sur le corps thyroïde dans le même sens que les extraits thyroïdiens et au lieu de dire comme les auteurs précédents, que l'iode augmente la sécrétion de la colloïde, nous devons conclure que l'iode, à des doses convenables, met la glande thyroïde au repos et supprime le phénomène de l'excrétion.

Cette action de l'iode sur le corps thyroïde s'explique d'autant mieux que cette glande présente une affinité extraordinaire pour l'iode, soit *in vitro*, soit *in vivo*. Marine et Rogoff ont réalisé à cet égard des expériences décisives et montré que le contenu en iode de la thyroïde peut être augmenté plusieurs centaines de fois en quelques minutes lorsqu'on administre de l'iode à l'organisme. Ils ont noté l'absorption plus considérable par les glandes hyperplasiées (au cours d'une perfusion avec du Ringer iodé). Marine a enfin montré que plus une glande thyroïde est active moins elle contient d'iode. Dautrebande insiste avec juste raison

sur cette notion : « Lorsqu'on met en regard, écrit-il, d'une part l'aspect microscopique d'une thyroïde, et d'autre part le contenu iodé de cette glande, et qu'on répète ces deux épreuves dans un grand nombre de glandes, soit chez l'animal, soit chez l'homme, on trouve avec de nombreux auteurs une relation très étroite entre la teneur en iode et l'aspect histologique. Quand l'iode se trouve dans la glande en dessous de 0,1 % (règle de Marine) on trouve régulièrement de l'hypertrophie et de l'hyperplasie. Si l'on poursuit l'épreuve plus loin et qu'on compare les différents degrés d'hyperplasie thyroïdienne avec la teneur iodée des glandes, on trouve que les réserves iodées de ces glandes diminuent d'autant plus que l'hyperplasie est plus considérable, si bien que *dans certaines hyperplasies très avancées on ne trouve plus d'iode* ». Or il est frappant de constater ici le parallélisme évident entre les variations de la quantité d'iode et les variations de la quantité de colloïde suivant l'état histologique de la thyroïde. Ceci n'est pas d'ailleurs pour nous étonner puisque la colloïde contient à l'état organique tout l'iode du corps thyroïde, mais il est important de constater que l'étude chimique du corps thyroïde confirme la loi histophysologique que nous avons énoncée au sujet de la colloïde.

Action de l'iode sur la thyroïde basedowienne.

De cette loi histo-physiologique qui proportionne l'abondance de la colloïde au degré d'activité de la glande, on trouve encore une démonstration dans les travaux de Rienhoff actuellement bien connus (1). La réapparition de la colloïde après administration d'iode est en effet le phénomène essentiel observé par Rienhoff dans ses expériences sur les thyroïdes basedowiennes. Rienhoff après avoir pré-

1. A la suite de l'article de M. P. Weil et Marc Iselin, *Fresse Médicale*.

levé pour examen histologique le pôle supérieur de la glande d'un côté, à l'acmé de sa toxicité, administre du lugol aux malades en suivant leur métabolisme de base tous les cinq jours. Lorsqu'à la suite de cette médication iodée, le métabolisme basal était tombé à + 20 (état de rémission confirmé). Rienhoff faisait enlever les 9/10 de leur glande et en pratiquait l'examen histologique. Dans tous les cas il a observé un retour de la glande thyroïde vers sa structure normale (réapparition de la colloïde, aplatissement des cellules), ce qu'il appelle l'involution de la glande. Si le traitement iodé est prolongé, certaines zones subissent une involution telle, qu'elles forment de véritables nodules ; si bien qu'à côté des zones restées en hyperactivité (nodules d'hypo-involution), on peut observer des zones où la colloïde est à peu près normale (nodules d'involution) et même des zones dans lesquelles la régression a été telle qu'elle a dépassé le stade normal et atteint le stade de dégénérescence (nodules d'hyperinvolution). *Dans ce dernier cas l'aspect peut être celui du goitre nodulaire banal.* Cette involution de la glande provoquée par l'administration d'iode, se produit également au cours des rémissions spontanées de la maladie de Basedow. C'est pourquoi l'examen histologique d'une thyroïde basedowienne peut présenter parfois des difficultés d'interprétation, c'est pourquoi encore toute classification anatomo-pathologique des goîtres est impossible. Dautrebande écrit à ce sujet : « Le rôle de l'anatomo-pathologiste est fort ingrat car, chez l'homme il observe dans presque tous les cas des glandes qui ont subi tant d'influences diverses, qui ont alternativement supporté des hyperplasies soit locales, soit générales, puis des involutions, qui ont dû répondre à des besoins tellement variables que, comme Virchow l'a montré il y a longtemps, des changements pathologiques secondaires surviennent presque fatalement dans toute thyroïde humaine, changements qui ne peuvent qu'engendrer confusion et difficultés d'interprétation ». Mais conclure de

là qu'il n'y a pas d'images spécifiques de l'hyperthyroïdie (Crile), constitue une exagération manifeste. Le fait, cité par Dautrebande, que dans des goîtres colloïdes ordinaires, Allen Graham a retrouvé des images d'hyperplasie, n'infirme en rien la notion de l'hyperactivité glandulaire fournie par une image d'hyperplasie. Car si l'on peut assurément, à l'examen histologique du corps thyroïde, rencontrer côte à côte des indices d'hyper et d'hypofonctionnement, le rôle exercé par le corps thyroïde dans l'organisme, résulte non pas du fonctionnement de telle ou telle partie, mais de celui de l'ensemble de la glande. Si les lésions d'hyperfectionnement dominant, nous dirons qu'il y a hyperthyroïdie. Si les lésions d'hypofonctionnement, au contraire, l'emportent, nous dirons qu'il y a hypothyroïdie. Aussi nous rangerons-nous à l'avis de Rienhoff qui conclut à la suite de ses travaux : « Ainsi il est bien démontré que le stade colloïdien ou stade de repos, est moins actif tant physiologiquement qu'histologiquement, que le stade d'hyperplasie et d'hyper-trophie ».

Importance thérapeutique des préparations iodées au cours de la maladie de Basedow.

Il résulte de l'étude précédente que l'iode est susceptible de mettre la glande thyroïde au repos, d'une façon assez analogue à celle des extraits thyroïdiens, mais sans présenter les inconvénients de ceux-ci. C'est dire son importance thérapeutique. Les hyperthyroïdiens sont en effet des réactifs extrêmement sensibles aux plus petites doses de corps thyroïde. Cette médication constitue chez eux une arme à double tranchant, le premier effet de l'administration d'extrait thyroïdien étant nécessairement d'augmenter la quantité d'hormone circulante. Les préparations iodées n'offrent pas cet inconvénient. Car selon notre interprétation, l'iode à dose convenable n'exagère pas la sécrétion

thyroïdienne, mais exerce une action modératrice sur l'excrétion de la glande. L'iode est généralement administrée aux basedowiens sous forme de solution de Lugol.

Dernièrement une nouvelle préparation iodée a été utilisée au cours du syndrome de Basedow et semble particulièrement active.

C'est la *diiodotyrosine*, qui avec la thyroxine, constitue les deux acides aminés vecteurs d'iode dans la molécule de thyroglobuline. Le professeur Abelin (de Berne), Schürmeyer et Wissmann ont en effet constaté que la diiodotyrosine est capable d'augmenter la colloïde de la glande thyroïde. Schürmeyer et Wissmann ont pu le constater sur des glandes enlevées opératoirement. Ces deux auteurs, Kommerell également, en traitant des syndromes de Basedow avec la diiodotyrosine ont obtenu des résultats favorables et d'une façon générale supérieurs à ceux obtenus sur le traitement iodé au sens étroit du mot. Cette médication paraît tellement active que C. I. Parhon et L. Ballif ont pu observer un syndrome basedowien évoluant vers le myxœdème à la suite du traitement par la diiodotyrosine. Le traitement par cette substance détermina chez leur malade non seulement la régression rapide des symptômes basedowiens, mais encore l'apparition de toute une série de symptômes d'ordre myxœdémateux (augmentation pondérale, frilosité, enrouement, somnolence, fatigue, indifférence psychique...) phénomènes qui rétrocedèrent complètement à la suite de la suppression du traitement. De cette observation nous rapprocherons la suivante :

MM. Lucien, Parisot et Richard, dans leur traité d'Endocrinologie, citent une observation d'Etienne et Richard, sur une malade atteinte de goitre exophtalmique qui a présenté des signes de myxœdème à la suite d'un traitement thyroïdien. « *Malgré l'opothérapie thyroïdienne*, écrivent-ils et sans que fussent utilisés des traitements capables d'exercer sur la glande une influence destructive, on vit s'accuser une nette évolution vers le myxœdème ». C'est que

MM. Parisot et Richard ainsi que la plupart des auteurs qui utilisent l'homopothérapie au cours de la maladie de Basedow, attribuent les bons effets de cette médication à l'action *stimulatrice* qu'elle exerce sur une glande en *dysthyroïdie*. Alors on ne s'explique pas en effet, avec cette théorie l'évolution vers le myxœdème constatée chez la malade précédente.

Pour nous au contraire qui admettons une action modératrice de l'homopothérapie une telle observation s'explique aisément.

Cette action involutive de l'extrait thyroïdien sur le corps thyroïde a lieu quelle que soit la dose employée. Il en est autrement avec l'iode; l'iode à haute dose semblant entraîner une hyperplasie active (Marine et Lenhardt) d'où une explication possible de « l'iode-Basedow ».

TROISIÈME PARTIE
L'hyperplasie compensatrice.

L'HYPERPLASIE COMPENSATRICE APRÈS THYROIDECTOMIE SUBTOTALE

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'action de l'iode sur la thyroïde basedowienne démontre une fois de plus que le stade colloïdien est moins actif tant physiologiquement qu'histologiquement que le stade d'hyperplasie et d'hypertrophie tel qu'on le rencontre au cours de la maladie de Basedow.

La thyroïdectomie subtotale permet d'apporter une nouvelle démonstration expérimentale de cette notion. Après ablation des 9/10^e d'une glande thyroïde, le moignon thyroïdien restant doit entrer en hyperfonctionnement pour compenser autant que faire se peut, l'insuffisance d'hormone fournie par ledit moignon. L'aspect histologique de cette portion glandulaire restante après thyroïdectomie subtotale est donc une image d'hyperactivité. Or cette image réalise un aspect tout à fait semblable à celui du goitre basedowien aigu.

Les modifications déterminées après extirpation partielle de la glande thyroïde dans la portion restante ont déjà été étudiées depuis longtemps par de nombreux auteurs.

Wagner le premier constata en 1884 l'hypertrophie du lobe thyroïdien restant, après lobectomie pratiquée sur un chat et sur un chien.

Mais cette observation de Wagner était uniquement basée sur l'aspect macroscopique de la glande.

Cannalis en 1885 fit l'examen histologique, mais il n'extirpa, chez le chien et le lapin, que de petits fragments de thyroïde.

Aussi n'observa-t-il que de rares figures de division nucléaire dans l'épithélium voisin de la portion extirpée.

Horsley en 1886 confirma le rapport de Wagner et montra qu'il y avait, au point de vue histologique, à la fois hyperplasie et hypertrophie épithéliales avec plissement des parois des vésicules au niveau du moignon thyroïdien restant.

Neuméister en 1888 expérimenta sur des lapins en voie de croissance, mais il n'extirpa que des portions relativement minimales de la thyroïde, si bien qu'il n'observa que des phénomènes de régénération simple sans hypertrophie cellulaire : Kariokinèses dans les cellules des vésicules voisines de la portion extirpée, avec formation de bourgeons épithéliaux solides d'abord, qui se transforment ensuite en follicules. Ce processus rappelle le processus de l'histogénèse de la thyroïde. Des follicules néoformés s'observent déjà trois jours après l'opération.

Hürthle, cité par Parhon et Goldstein, n'a pas constaté d'hyperplasie du moignon restant après thyroïdectomie partielle : ce résultat négatif s'explique par la durée trop courte de ses expériences : il pratiquait ses examens du moignon restant, huit à dix jours après l'extirpation partielle de la glande.

Halstead rapporta en 1896 un travail important dont les conclusions sont les suivantes :

- 1^o la mort suit de près l'extirpation totale de la glande thyroïde pratiquée chez les chiens (mais Halstead a évidemment enlevé dans ces expériences les parathyroïdes, car la description qu'il donne de la mort de ses animaux est un tableau typique de tétanie) ;
- 2^o les chiens survivent si au moins un dix-huitième de la glande thyroïde est laissé. La portion restée en place présente une hyperplasie de l'épithélium folliculaire telle qu'on la voit dans le goitre exophthalmique ;

- 3° les petits chiens provenant de femelles ayant eu un lobe ou plus extirpé ont un goitre à leur naissance (ce goitre doit être considéré comme une hyperplasie fœtale vicariante suscitée par l'insuffisance de l'hormone thyroïdienne maternelle ; ce fait a été récemment mis en évidence chez la chèvre par Andreas Tanberg) ;
- 4° l'hyperplasie compensatrice du moignon thyroïdien laissé en place après thyroïdectomie subtotale, manque en général, si la plaie opératoire guérit *per primam* et s'il n'intervient pas de processus infectieux.

Halstead en opérant avec une asepsie parfaite aurait obtenu une régénération simple du corps thyroïde sans lésion d'hyperplasie. Pour obtenir expérimentalement l'image basedowienne, il faudrait d'après cet auteur déterminer une hyperplasie compensatrice en même temps qu'une inflammation légère du fragment thyroïdien laissé en place.

Roussy et Clunet furent les premiers auteurs français qui étudièrent l'hyperplasie compensatrice expérimentale de la glande thyroïde. Leur première expérience (1913) fut faite sur un chien et l'examen pratiqué six mois après l'exérèse qui avait été *presque complète*. Ils vérifièrent que les lésions hyperplasiques ainsi créées étaient semblables à celles de la maladie de Basedow. Continuant leurs expériences sur des chiens et un singe, ils constatèrent, en 1914, dans un cas où l'opération avait été aseptique et où il n'y avait eu aucune réaction inflammatoire de la plaie opératoire, des lésions hyperplasiques tout aussi prononcées que dans les autres cas où l'infection avait été plus ou moins importante.

Disons, tout de suite, que le rôle de la thyroïdite opératoire invoquée par Halsted ne nous a pas davantage paru légitime à la suite de nos expériences.

Hunnicut, opérant sur des chiens, a encore montré qu'on

peut extirper un lobe ainsi que trois quarts du second sans qu'on observe l'hyperplasie de la portion restante. Sur 59 chiens opérés, il n'a rencontré cette hyperplasie que trois fois. Marine attribue le faible pourcentage d'hyperplasies obtenu par Hunnicut à ce que cet auteur a employé l'iode comme antiseptique.

Kojima en 1917 a constaté également des altérations hyperplasiques de la portion restante après thyroïdectomie sub-totale (polymorphisme des vésicules, colloïde fluide, cellules hautes, noyaux riches en chromatine).

Leo Lœb de 1920 à 1929 a réalisé une série de travaux importants sur cette question :

1^o Il établit tout d'abord que l'extirpation d'une moitié ou des trois quarts de la thyroïde (chez le cobaye) n'est pas suivie de l'hypertrophie de la portion restante, résultat qui concorde avec ceux d'Hannicut. L'hypertrophie de la portion restante ne se produit que si l'ablation est presque totale. Cette hypertrophie apparaît généralement 15 et 18 jours après l'opération. La multiplication des cellules cesse en général au bout de 22 jours, mais peut persister pendant 30 jours. Les caractères hyperplasiques persistent pendant quelque temps, jusqu'à 4 ou 5 mois. Une nouvelle formation de colloïde se présente après six ou huit semaines, colloïde qui a tout d'abord un caractère visqueux comme dans les hyperplasies basedowiennes.

2^o En outre Leo Lœb, après thyroïdectomie totale pratiquée avant ou pendant la grossesse, n'a pas constaté d'hypertrophie de la thyroïde des petits (Ces résultats négatifs tiennent peut-être à des conditions d'espèce);

3^o L'administration d'iode ou d'iodures semblerait favoriser l'hyperplasie compensatrice, mais l'auteur ne conclut pas d'une façon définitive (nous verrons que dans ce cas, l'action de l'iode varie avec la dose administrée); la tempé-

rature extérieure semble aussi intervenir dans le processus de régénération qui semble moins actif pendant l'été (ce qui n'est pas pour nous étonner, l'hormone thyroïdienne présidant aux oxydations cellulaires, l'organisme a un besoin moindre d'hormone en été qu'en hiver), l'administration d'extrait thyroïdien exerce une action inhibitrice sur le processus d'hyperplasie compensatrice.

Leo-Lœb enfin, n'a pas obtenu d'effet appréciable sur la régénération par l'administration de thymus, les injections de téthéline (lipoïde hypophysaire isolé par Brailsford Robertson), le régime carné presque complet.

C. I. Parhon et Goldstein, qui consacrent un chapitre important dans leur traité à cette étude de l'hyperplasie compensatrice, écrivent au sujet de leurs expériences personnelles : « Les altérations manquaient chez trois chiens qui avaient subi également l'ablation d'un lobe thyroïdien. Elles étaient par contre très marquées chez un mouton qui avait subi depuis presque une année, et lorsqu'il n'était âgé que de quelques semaines, l'ablation totale ou presque totale de la glande. Lorsque l'animal fut sacrifié, on trouva à la place du lobe gauche du corps thyroïde une formation de la grosseur d'un haricot, présentant la structure caractéristique signalée plus haut (hyperplasie du type basedowien). Il s'agissait certainement de l'hyperplasie considérable d'une minuscule thyroïde accessoire, ou d'une portion imperceptible de tissu thyroïdien qui avait pu échapper à l'observation, pendant l'opération, laquelle avait été pratiquée *avec tous les soins requis pour que l'extirpation fût totale*. D'accord avec les constatations de Leo Lœb notre impression est que, pour que la portion de tissu thyroïdien restante subisse l'hyperplasie, il est nécessaire, comme pour la bonne réussite des greffes, d'un état de « faim d'organe » autrement dit que l'organisme ait besoin de la fonction de l'organe en question. »

Crawford et Hartley, dans un mémoire récent (1925) où

ils étudient l'effet de la lobectomie sur le lobe restant, ont trouvé qu'en l'espace de deux jours la sécrétion colloïde commence à s'accroître, accroissement qui continue jusqu'au septième jour ; à ce moment la vésicule est distendue par la colloïde et les cellules épithéliales aplaties. Mais l'hyperplasie compensatrice prend place ensuite pour être manifeste après 3 ou 4 mois.

J. E. Else, H. M. Grow et Ch. W. Lemery ont étudié récemment encore (1926) la régénération de la thyroïde après thyroïdectomie partielle. Ils ont entrepris ce travail dans le but de déterminer le mode de régénération du moignon opératoire laissé par les chirurgiens après thyroïdectomie subtotale. Leur expérimentation a été faite sur des lapins. Chez tous, le lobe droit a été enlevé, et chez le plus grand nombre une moitié du lobe gauche également. Ils ont laissé vivre leurs animaux de 2 jours à 10 semaines. Des coupes histologiques ont été faites dans les parties de la glande primitivement enlevées, de manière à avoir des coupes témoins. Leurs constatations les ont amenés à la conclusion suivante : « Lorsque le tissu thyroïdien respecté est insuffisant à la production de la thyroxine nécessaire à l'animal, on voit alors se manifester les phénomènes régénératifs caractérisés surtout par l'hyperplasie des cellules interacineuses de Weber mais aussi par l'hyperplasie des cellules intra-acineuses aboutissant dans les deux cas à la constitution d'acini de néoformation ». Nous voyons que ces expérimentateurs, après ablation des $\frac{3}{4}$ de la thyroïde, n'ont observé que des phénomènes de régénération simple (sans hypertrophie cellulaire, sans modifications de la colloïde). Ces résultats confirment cette notion qu'il faut enlever les $\frac{9}{10}$ de la glande pour obtenir une hyperplasie du type basedowien, notion déjà mise en évidence par les auteurs précédents (Halstead, Roussy et Clunet, Leo-Lœb, Parhon et Goldstein).

Technique de la thyroïdectomie chez l'animal.

Notre expérimentation (1) a été faite sur le chien, le cobaye et surtout le lapin.

CHEZ LE CHIEN. — Rappelons que le corps thyroïde du chien est formé de deux lobes isolés l'un de l'autre. Il n'y a pas d'isthme thyroïdien. Les lobes situés de part et d'autre de la trachée, s'étendent du premier ou deuxième anneau au cinquième ou sixième anneau trachéal. Quatre parathyroïdes, deux externes et deux internes leur sont annexées. La parathyroïde externe est située généralement sur le tiers supérieur de la face externe de chaque lobe, superficiellement enchâssée dans la glande, mais nettement distincte d'elle. La parathyroïde interne se trouve à la face interne de chaque lobe, incluse ou enchatonnée dans la glande. Les rapports entre les parathyroïdes et les thyroïdes chez le chien sont donc très étroits. Néanmoins, avec précaution, on peut pratiquer chez cet animal une thyroïdectomie simple, ménageant les parathyroïdes externes qui ne sont qu'enchâssées dans la glande et assez facilement séparables. D'ailleurs dans la thyroïdectomie subtotala, qui seule nous intéresse, il est très facile de ménager au moins une parathyroïde externe, en choisissant, comme portion thyroïdienne à conserver, le parenchyme glandulaire immédiatement adjacent à cette parathyroïde. L'opération est très facile chez le chien, les connexions aponevrotiques des lobes étant assez lâches. Le point de repère est le cartilage thyroïde, l'incision étant faite à un ou deux centimètres au-dessous de son bord inférieur.

CHEZ LE LAPIN. — Chez le lapin l'isthme thyroïdien existe. C'est une lame de tissu glandulaire excessivement mince,

1. Nous tenons à remercier ici M. le Professeur agrégé H. Bénard qui nous a initié à ces expériences et nous a prodigué ses conseils.

transparente même, si bien que l'on distingue en arrière d'elle les anneaux de la trachée. Les lobes latéraux s'étendent généralement de la partie moyenne du cartilage thyroïde jusqu'au 8^e ou 9^e anneau de la trachée, mais avec des variations assez grandes, descendant souvent plus bas et perdant tout contact avec le cartilage thyroïde, ou bien se trouvant très en arrière obligeant pour les découvrir de récliner le conduit laryngo-trachéal.

Les lobes thyroïdiens du lapin sont étroitement fixés à ce conduit laryngo-trachéal par une formation aponévrotique provenant des gaines viscérales et vasculaires ; le nerf récurrent longeant de près la face postérieure des lobes, peut être facilement lésé au cours de la séparation souvent laborieuse de la face adhérente du lobe thyroïdien à la trachée.

Par contre, il est très facile chez le lapin de pratiquer la thyroïdectomie en ménageant les parathyroïdes externes. Celles-ci sont en effet entièrement distinctes du corps thyroïde, généralement placées au-dessous du corps thyroïde, un demi-centimètre plus bas environ, contre la carotide.

Pour pratiquer la thyroïdectomie chez le lapin, l'anesthésie est inutile ; il suffit d'avoir un bon système de contention qui expose bien le cou de l'animal.

Le point de repère est encore le cartilage thyroïde, l'incision commençant à son bord supérieur et se terminant 3 centimètres plus bas. On incise successivement la peau, l'aponévrose cervicale superficielle, l'aponévrose moyenne qui engaine latéralement les muscles sous-hyoïdiens. Ces muscles recouvrent les lobes thyroïdiens et il faut les récliner pour apercevoir ces derniers. On isole alors l'un des pédicules vasculaires ; le supérieur par exemple. On le lie entre deux ligatures, la ligature adjacente à la glande sert de moyen de traction : on rabat ainsi le pôle glandulaire supérieur et on procède à l'incision progressive de l'aponévrose qui unit étroitement la glande à la trachée : cette séparation se fait en sectionnant et en liant l'aponévrose,

par portions successives, de la même manière que le méso-appendiculaire en cas d'appendice adhérent. Cette libération peut être réalisée plus rapidement à l'aide d'un galvano-cautère ; quelques ligatures sont nécessaires mais sont peu nombreuses. Insistons de nouveau sur la facilité avec laquelle on peut, au cours de cette manœuvre, léser un des nerfs récurrents. Un des lobes étant ainsi libéré, on sectionne entre deux ligatures le pédicule inférieur ; l'isthme glandulaire se décolle alors facilement ; il ne reste plus qu'à réaliser l'ablation de l'autre lobe. On conserve au niveau d'un pôle glandulaire une quantité plus ou moins grande de parenchyme thyroïdien suivant que l'on peut faire une thyroïdectomie plus ou moins large.

CHEZ LE COBAYE. — L'ablation de la glande thyroïde se fait de façon analogue que chez le lapin, mais l'anesthésie est nécessaire (quelques gouttes d'éther en inhalation suffisent). Il faut faire l'incision très haute. Une ligne joignant les angles du maxillaire inférieur passe par le milieu de cette incision. Au-dessous des aponévroses, on trouve de nombreux et gros ganglions. On ne confondra pas l'un d'eux avec un lobe thyroïdien ; la coloration de ce dernier est d'un rouge vif, bien différente de la teinte grisâtre du ganglion. Bien que de dimensions fort réduites, la thyroïde est ici extirpée facilement, car elle n'adhère pas à la trachée. Les vaisseaux sont peu importants et il suffit, pour l'hémostase, de mettre des ligatures sur les pédicules vasculaires supérieurs et inférieurs.

Expérience personnelle faite sur un chien.

Le 20 janvier 1932, une thyroïdectomie sub-totale (1) est faite sur un petit chien, hors d'âge, de 4 kgr., anesthésié au chloralose.

1. Nous tenons à remercier ici M. le Dr Camus qui a bien voulu pré-sider à cette intervention.

Le corps thyroïde est formé de deux lobes distincts, du volume d'un noyau de datte.

Le lobe droit, avec ses parathyroïdes, est extirpé en totalité. Au niveau du lobe gauche la parathyroïde externe, de la dimension d'un grain de mil, est nettement visible, accolée à la face externe du pôle supérieur près du pédicule vasculaire. Après décollement partiel de cette parathyroïde, on pratique l'ablation des 9/10 du lobe gauche en ne laissant appendue à la thyroïdienne supérieure respectée que la parathyroïde externe mentionnée et autour d'elle une masse glandulaire ne dépassant pas le volume d'un grain de blé. *Opération aseptique*. Ni hémorragie, ni suppuration. La plaie opératoire se cicatrise parfaitement.

L'animal a été mis six jours au régime lacté. On sait en effet qu'un régime à prédominance azotée est capable d'augmenter et d'accélérer les accidents de thyroïdoprive. Verstroeten et Van der Linden, Rosenblatt, ont signalé par contre les bons effets temporaires d'un régime exclusivement lacté chez l'animal thyroïdectomisé.

Nous n'avons observé, chez notre chien, aucune crise de tétanie.

A partir du 3 février des *phénomènes myxœdémateux* apparaissent progressivement : frilosité excessive, somnolence, chute des poils, augmentation de poids. Le 8 février il pèse 5 kgr. 500. Le 10 mars la chute des poils est complète au niveau de la tête, des pattes, des cuisses, des flancs et de la queue. La peau est épaissie et desquame abondamment. La frilosité est très marquée ; le chien frissonne dès qu'il sort de sa niche. A partir du 8 avril les phénomènes myxœdémateux diminuent légèrement : la desquamation est moins abondante, les poils repoussent au niveau des pattes, des cuisses et de la tête. L'animal se montre intelligent, vif et éveillé. Son poids est de 5 kgr. 130. Le 14 juin, les poils repoussent au niveau des flancs et un fin duvet recouvre la queue. La frilosité est toujours assez marquée.

Le 24 juin (P = 5 kgr. 275) le chien est sacrifié, *cinq mois* après la thyroïdectomie subtotal. Au niveau de la région thyroïdienne gauche, on trouve un nodule du volume d'un gros pois ; il est vascularisé et entouré d'une capsule conjonctive continue. Pas trace macroscopique d'infection ni d'hémorragie. Au-dessous de ce nodule, on enlève un autre noyau, dur, cartilagineux, du volume d'une lentille, appendu à une collatérale de l'artère thyroïdienne supérieure et semblant déve-

Examen histologique (V. les microphotographies, planche I, fig. 1, 2 et 3).

Les coupes histologiques de ces deux nodules ont montré qu'il s'agissait de tissu thyroïdien hyperplasié et hypertrophié d'une façon considérable. Alors que les coupes faites sur le tissu thyroïdien prélevé lors de la première intervention, montrent une image de glande normale avec de grandes vésicules, une colloïde abondante, chromophile, un épithélium aplati, l'aspect que l'on observe sur les coupes des nodules régénérés est à ce point dissemblable et anormal qu'un esprit non averti pourrait ne pas y reconnaître le tissu thyroïdien (V. les microphotographies). Ce qui frappe avant tout c'est la densité de ce tissu. Le tassement des tubes épithéliaux, l'hypertrophie considérable des cellules donnent l'illusion d'un tissu compact. Les cavités vésiculaires n'ont plus qu'une lumière virtuelle; *il n'y a nulle part de colloïde*. Cependant dans certaines zones la disposition acineuse est plus nette; les cavités présentent une lumière assez large, mais irrégulière et plissée et toujours vide de colloïde. L'épithélium est partout disposé sur une seule couche, mais forme en de nombreux points une série de *végétations* faisant saillie à l'intérieur des cavités folliculaires ce qui donne aux tubes épithéliaux des contours irréguliers. Les cellules épithéliales sont considérablement *hypertrophiées*, prismatiques, leur hauteur étant environ quatre fois plus grande que celle des cellules de la coupe témoin; le protoplasma très abondant est clair et le noyau très hypertrophié est rejeté à la base.

Les différentes coupes pratiquées dans les deux nodules thyroïdiens régénérés montrent que la totalité du tissu glandulaire est en état d'hyperplasie uniforme, sans conservation, en quelque région que ce soit, de sa structure normale (*homogénéité des lésions*).

Nous voyons donc que cette hyperplasie présente absolument les mêmes caractères que ceux du basedow aigu et en particulier que ceux de la forme galopante dont nous avons

rapporté l'histoire (seule l'abondance des végétations, véritablement exubérantes dans ce dernier cas, forme une légère dissemblance). Roussy et Clunet, cependant, établissent entre l'hyperplasie compensatrice et l'hyperplasie basedowienne des différences de structure : les îlots éosinophiles et les lésions de néoformations lymphoïdes manquent toujours dans l'hyperplasie compensatrice.

En réalité, ces caractères histologiques considérés par Roussy et Clunet comme spéciaux à l'hyperplasie basedowienne ne paraissent pas constants ; dans le cas de basedow à forme galopante que nous avons rapporté, les auteurs n'ont pas non plus constaté de follicules lymphoïdes ni de véritables nodules épithéliaux éosinophiles.

En pratiquant une thyroïdectomie presque totale chez le chien, nous avons donc obtenu une image d'hyperthyroïdie rappelant presque exactement l'image du basedow suraigu. La portion glandulaire laissée en place peut être évaluée au 1/20 de la glande totale. Les phénomènes myxœdémateux ont été intenses, mais grâce à des soins constants l'animal est resté en vie et deux mois après l'intervention, les accidents de thyroïdoprie se sont amendés partiellement, par suite de la régénération du tissu thyroïdien.

Par cette ablation quasi-totale de parenchyme glandulaire, nous avons créé chez le chien, un besoin brutal d'hormone thyroïdienne, « une faim d'organe » intense, suivant l'expression pittoresque de Parhon, de telle sorte que nous avons suscité une réaction compensatrice maxima, donnant une image histologique semblable à celle que l'on rencontre dans l'hyperthyroïdie suraiguë. Alors que Roussy et Clunet ont obtenu par l'ablation des 9/10 du parenchyme glandulaire des images d'hyperthyroïdie avec une colloïde ductile, peu abondante et chromophobe, nous avons pu obtenir dans notre cas, par l'ablation des 19/20 environ de la glande, grâce à une thyroïdectomie élargie au maximum, une image d'hyperactivité suraiguë avec absence totale de colloïde, et même des végétations papillaires.

La colloïde intra-vésiculaire est donc d'autant moins abondante que les besoins de l'organisme en hormone thyroïdienne sont plus grands. (Cela est si vrai que si l'on administre de l'extrait thyroïdien ou de la thyroxine (v. plus loin) à un animal chez qui on a pratiqué une thyroïdectomie subtotale, la glande se régénère mais sans présenter de phénomène d'hyperplasie). Or, dans l'hyperplasie basedowienne la colloïde est d'autant moins abondante que l'hyperthyroïdie est plus accentuée. C'est dire que les modifications constatées au niveau de la glande thyroïde au cours de la maladie de Basedow, ne sont pas primitives, mais plutôt secondaires et qu'elles traduisent vraisemblablement un besoin anormalement accru de l'organisme en hormone thyroïdienne.

Dans un autre ordre d'idées, nous voyons que cinq mois après une thyroïdectomie subtotale pratiquée chez le chien, et malgré l'hyperplasie intense du moignon, les phénomènes d'hypothyroïdie ont persisté. De plus, le volume du tissu thyroïdien régénéré après ce laps de temps était encore réduit. C'est dire que l'hyperplasie compensatrice, si elle se produit chez l'homme après la thyroïdectomie subtotale, pourra ne se manifester que très tardivement, le malade pouvant tirer un bénéfice de l'intervention pendant un an ou deux et peut-être davantage, et sans que l'on puisse affirmer que le moignon n'est pas en voie d'hyperplasie.

Les images histologiques d'activité glandulaire spontanées chez le lapin (aspect de fausse hyperthyroïdie).

Il nous a paru intéressant de suivre le métabolisme basal chez un animal thyroïdectomisé subtotale. Pour ce faire, nous nous sommes adressé au lapin, animal chez lequel il est très facile d'étudier en série le métabolisme basal. Malheureusement nous nous sommes aperçu que le lapin

PLANCHE I

FIG. 1. — Corps thyroïde normal de chien.

FIG. 2. — Corps thyroïde du même chien, régénéré après thyroïdectomie subtotale (V. l'observation). Prélèvement du moignon hyperplasié cinq mois après l'intervention.

Image basedowienne type ; remarquer, en comparant avec la fig. 1 (gros-sissement identique)

l'hypertrophie épithéliale considérable ;

l'hyperplasie papillaire endo-acineuse donnant aux cavités vésiculaires des dimensions réduites avec des contours très irréguliers ;

l'absence totale de colloïde.

FIG. 3. — Partie de la coupe précédente (fig. 2) vue à un grossissement plus fort. Cellules épithéliales hautes ; protoplasma clair ; noyaux en position basale ; pas de colloïde.

FIG. 4. — Maladie de Basedow à forme galopante.

Mort cinq semaines après le début de la maladie. M. B. augmenté de 200 % (v. l'observation).

Hyperplasie pseudo-cancéreuse : développement énorme des végétations endo-acineuses. Cellules épithéliales prismatiques, protoplasma clair. Absence totale de colloïde.

PLANCHE I

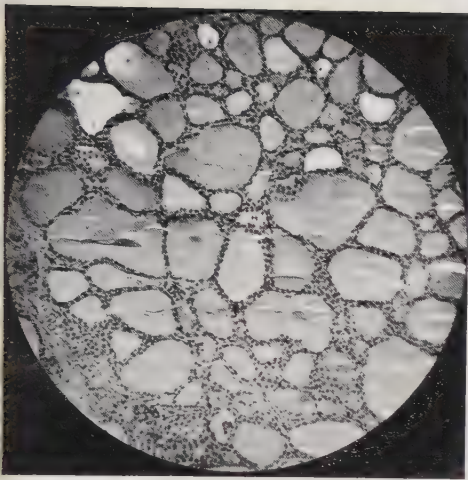


FIG. 1

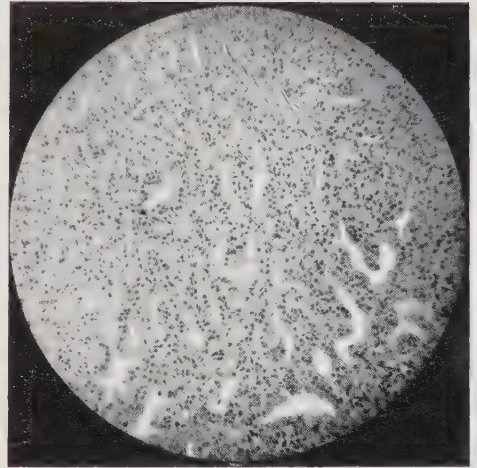


FIG. 2

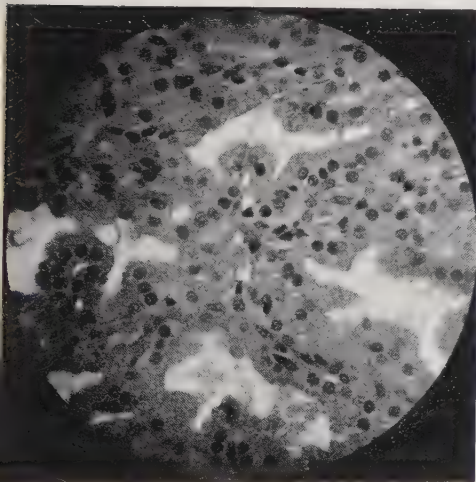


FIG. 3

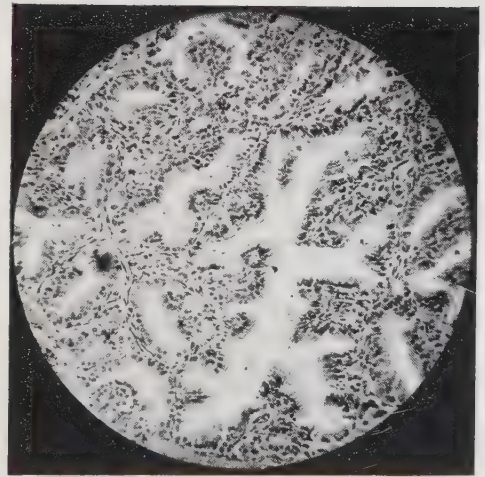


FIG. 4

se prête beaucoup plus difficilement que le chien à la réalisation et à l'interprétation de l'hyperplasie compensatrice.

En effet, dans des conditions d'entretien identiques, nous avons constaté que l'aspect histologique de la thyroïde du lapin présente de très grandes variations individuelles (Nos lapins étaient soumis à un régime alimentaire toujours le même, constitué de son, de foin et d'eau.) Sur 18 corps thyroïdes examinés, nous avons constaté trois fois une image histologique présentant un aspect de tissu compact avec un épithélium volumineux et une colloïde peu abondante.

Dans un cas il s'agissait d'un lapin mâle, pesant 2 kgr. 600, chez lequel nous avons trouvé un corps thyroïde volumineux, énorme, très hyperémié ; aucune cause patente ne pouvait expliquer l'activité de cette glande. Dans un autre cas, le lapin était un mâle pesant 2 kgr. 640 qui avait subi deux mois avant la biopsie des injections d'antélobine et de post-hypophyse. Dans le troisième cas il s'agissait d'une femelle pesant 2 kgr. 670, non en état de gestation. Ces trois lapins avaient un métabolisme basal à peu près normal, un peu supérieur à la normale pour le premier.

Les images de ces corps thyroïdes en activité, sont d'ailleurs bien différentes des images d'hyperthyroïdie vraie : l'aspect de tissu compact est dû ici à la petitesse des vésicules serrées les unes contre les autres et à l'abondance du tissu conjonctivo-vasculaire inter-acineux. La vascularisation de ces corps thyroïdes est en effet très abondante, réalisant un état d'hyperémie que l'on ne rencontre pas dans l'hyperplasie compensatrice, ni dans l'hyperplasie basedowienne (dans ces deux derniers cas, le fait important est l'énorme prédominance de l'élément épithélial sur l'élément conjonctif. Le stroma conjonctivo-vasculaire de charpente y est réduit, presque toujours extrêmement grêle).

De plus, l'épithélium des thyroïdes en activité est moins

hypertrophié et surtout la colloïde, sans doute peu abondante du fait de la petitesse des cavités vésiculaires, est néanmoins parfaitement normale, rétractile et chromophile.

L'aspect de ces thyroïdes hyperémiées, à épithélium volumineux et à cavité folliculaire réduite, rappelle l'image obtenue par Aron chez le jeune cobaye après injection d'extrait frais de lobe antérieur d'hypophyse. Il semble donc que ces grandes variations individuelles de l'aspect histologique de la thyroïde, variations constatées chez le pigeon par Douglas, chez le cobaye, le rat, le lapin et même le chien et le chat par Florentin (1), soient en relation avec la phase d'activité glandulaire, avec l'état d'excrétion de la glande thyroïde. Une glande en excrétion, phénomène d'activité glandulaire physiologique que Max Aron arrive à susciter par des injections d'hormone préhypophysaire, présente en effet des caractères histologiques identiques à ceux des glandes volumineuses observées chez nos trois lapins. Moins de 24 heures après l'injection d'extrait hypophysaire, Aron trouve une thyroïde *hypertrophiée* et congestionnée présentant à la coupe un épithélium hypertrophié, une colloïde peu abondante et un espace inter-vésiculaire très développé par suite de l'hypervascularisation et de l'œdème interstitiel. Les cellules épithéliales fortement augmentées de volume peuvent arriver presque au contact les unes avec les autres par leur pôle apical, si bien que le follicule est réduit de volume, la cavité en certains points presque virtuelle et vide de colloïde. Ces vésicules sont donc toutes différentes des vésicules irrégulières, à grandes cavités, vides

1. Florentin a montré que la glande thyroïde pouvait présenter des variations structurales, chez la même espèce animale, si considérables, que « bien souvent on a l'impression d'être en face d'un organe tout différent ». Pour Florentin l'aspect compact de la thyroïde, sa « structure embryonnaire » serait lié à un processus de régénération. *Quelques remarques à propos de l'histogénèse de la glande thyroïde des Mammifères.* Florentin (*Rev. Fr. d'Endocr.*, février 1931).

de colloïde, ou contenant une colloïde granuleuse et chromophile, avec des végétations intra-acineuses, telles qu'on les rencontre dans la thyroïde basedowienne et l'hyperplasie compensatrice. Bien que les deux images présentent des analogies indéniables, bien que « les images fournies par les goîtres en hyperthyroïdie offrent de grandes analogies avec celles que crée l'excitation expérimentale de l'organe au moyen de l'extrait préhypophysaire » (Aron), nous voyons donc qu'il s'agit dans ces deux cas d'un processus tout différent.

Etudiant les particularités histologiques du fonctionnement thyroïdien sous l'influence d'injections répétées de doses massives d'extraits préhypophysaires, Aron écrit encore « tout se passe comme si, au plus haut point d'hyperactivité que l'on puisse susciter expérimentalement, la thyroïde se comportait comme une véritable éponge alternativement pleine et exprimée suivant un rythme rapide ». Autrement dit, dans cette hyperactivité suscitée par l'extrait de préhypophyse, la polarité sécrétoire de la glande reste normale alors que dans l'hyperplasie compensatrice et dans l'hyperplasie basedowienne, seule paraît exister la sécrétion du côté périphérique, alors que la sécrétion endo-vésiculaire est supprimée. Ce qui confirme cette notion c'est que Ludford et Cramer ont trouvé dans le goitre exophtalmique l'appareil réticulé de Golgi en position basale ; c'est encore que Parreira, en examinant histologiquement des thyroïdes en hyperplasie compensatrice a rencontré des images qui indiquent une forte sécrétion vasculaire dans le pôle basal de la cellule.

Ce qui nous porte à penser que les images histologiques spéciales observées chez nos lapins sont des images de thyroïde en excrétion, de thyroïde en activité physiologique (1), et non des images d'hyperthyroïdie à proprement

1. Ou, dans certains cas, des images de thyroïde en régénération et revêtant une structure embryonnaire, ainsi que Florentin en a observé des exemples.

parler, c'est que le métabolisme basal calculé dans chacun de ces cas s'est montré normal. De même les injections répétées d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse ne nous ont pas donné d'élévation notable du métabolisme basal. Chez un lapin normal, après avoir injecté sous la peau 2 grammes d'antéhypophyse en 15 jours, le métabolisme basal est resté à peu près le même (1). D'après Zloczower (cité par Terroine et Zunz) l'injection d'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse diminue légèrement le métabolisme basal. Aub et Taylor ont également obtenu une réduction des échanges gazeux avec un extrait de lobe antéhypophysaire. Seule l'injection intra-veineuse est capable, d'après nos expériences, d'élever le métabolisme basal de 20 % environ, dans l'heure qui suit l'injection (d'antélobine). Mais sur un lapin éthyroïdé nous avons obtenu, dans les mêmes conditions, la même action sur le métabolisme basal.

De cette étude, nous concluons que pour interpréter correctement une modification histologique expérimentale du corps thyroïde, il est indispensable de faire avant l'expérience une biopsie de la glande de manière à avoir une « coupe témoin ». C'est pourquoi nous avons toujours examiné histologiquement les portions glandulaires extirpées au moment de la thyroïdectomie subtotale.

L'hyperplasie compensatrice chez le lapin.

Ce qui complique encore la réalisation de l'hyperplasie compensatrice chez le lapin, c'est la mortalité opératoire qui est très élevée chez cet animal. Le lapin est beaucoup plus fragile que le chien au point de vue de l'expérimentation ; sur 20 lapins opérés, trois sont morts le lendemain de

1. Bien que l'image histologique ait montré un épithélium notablement hypertrophié et une colloïde richement vacuolée à la suite de ces injections (V. également la microphotographie, planche II, fig. 4).

l'intervention, sans aucun phénomène tétanique, sans qu'aucune faute opératoire puisse être incriminée. Six autres lapins sont morts plus ou moins rapidement avec des phénomènes de cornage dus à des lésions du nerf récurrent. La lésion récurrentielle peut être cause d'accès de dyspnée paroxytique survenant à chaque tentative d'alimentation, d'où état d'inanition qui peut être une cause d'erreur dans l'interprétation de l'image thyroïdienne. La lésion récurrentielle peut d'ailleurs survenir longtemps après l'intervention (un mois après, dans deux de nos expériences) par suite du développement d'une gangue réactionnelle de tissu fibreux qui finit par englober le nerf.

Dans deux cas, la coupe témoin offrait une image de thyroïde en activité. Dans ces deux cas, des phénomènes de dyspnée laryngée avec cornage sont malheureusement survenus un mois après l'intervention, entraînant un état d'inanition avec cachexie progressive et mort (l'un au bout de deux mois, l'autre de deux mois et demi). L'examen histologique du moignon régénéré dans ces conditions offrait un aspect de tissu compact analogue à celui de la coupe témoin (V. les microphotographies, Fig. 3 et 4, Pl. III).

De tels faits sembleraient indiquer que ces aspects de tissu compact correspondent plus au processus de régénération suivant la conception de P. Florentin, qu'au phénomène de l'excrétion. En réalité, les images que nous avons observées diffèrent de celles décrites par cet auteur en ce que les modifications histologiques y sont assez homogènes et diffuses à presque toute la glande. De plus, les petites cavités vésiculaires contiennent une colloïde peu abondante, mais normale.

Sur seize thyroïdectomies subtotaales que nous avons pratiquées, cinq seulement ont donné un résultat opératoire satisfaisant (absence de cornage, pas d'amaigrissement, bonne cicatrisation sans hémorragie ni suppuration).

De ces interventions satisfaisantes, nous avons obtenu 4 hyperplasies compensatrices nettes et une régénération thyroïdienne sans phénomènes hypertrophiques et hyper-

plasiques. Dans ce dernier cas, rien ne pouvait justifier l'absence de ces phénomènes. Les quatre hyperplasies compensatrices obtenues (au bout de 2 mois à 2 mois 1/2) sont du type basedowien; mais nous devons signaler que nous n'avons pas observé, comme chez le chien, de végétations épithéliales très développées; la colloïde était chromophobe, rare et souvent granuleuse, mais n'avait pas entièrement disparu. C'est que la thyroïde de lapin paraît se régénérer beaucoup plus rapidement que la thyroïde du chien. En un mois chez le lapin, un lobe entier est régénéré après thyroïdectomie subtotalaire, alors que chez notre chien, au bout de 5 mois, nous n'avons pas beaucoup plus du tiers d'un lobe régénéré. Roussy et Clunet après avoir enlevé chez une chienne le lobe thyroïdien droit pesant 0 gr. 65 et les 3/4 du lobe gauche (0 gr. 45) ont obtenu, au bout de 4 mois, un moignon régénéré ne pesant que 0 gr. 25.

Il semble donc que chez le lapin, aussi petit que soit le fragment thyroïdien laissé en place, « la faim d'organe » n'a pas le temps de se manifester nettement par suite de la régénération extraordinairement facile et rapide du tissu thyroïdien. C'est pourquoi il est plus difficile d'obtenir chez le lapin une hyperplasie compensatrice du type basedowien, même à la suite d'une intervention correctement réalisée.

Mesure du métabolisme de base chez le lapin thyroïdectomisé sub-totalement.

On sait que le métabolisme de base, tel qu'il est calculé en clinique, est défini par le nombre de calories (kilogrammes-degré) dégagées en une heure et par mètre carré de surface corporelle par un sujet placé dans des conditions déterminées : à jeun depuis 12 heures, étendu et au repos, dans une atmosphère de 16 à 18° C., suffisamment vêtue pour n'avoir à réagir ni contre la chaleur ni contre le refroidissement.

Le métabolisme de base est ainsi la dépense d'énergie fixe qui correspond à la vie même des tissus et des organes et à leur fonctionnement. C'est là le minimum irréductible de dépenses imposées à l'organisme, l'énergie physiologique minimum de Lefèvre, *la base du métabolisme*.

Pour calculer ce métabolisme de base, l'organisme doit être placé dans des conditions telles que ces dépenses soient réellement minima. L'expérience montre que ce minimum est atteint pour des conditions de température extérieure bien déterminées pour tout homéotherme, compte tenu de son revêtement. Cette température critique se montre inférieure à la température centrale de l'organisme. Elle est aux environs de 16° pour l'homme normalement vêtu placé dans une atmosphère relativement immobile. Pour Lefèvre la véritable dépense minimum ne serait obtenue chez l'homme, que dans un bain à 36°. Mais tous les auteurs ne partagent pas cette opinion.

Pour le but qui nous intéresse, il n'est pas nécessaire de s'astreindre à déterminer le métabolisme basal ; il suffit de comparer, dans des conditions identiques, le métabolisme gazeux chez le même animal, avant et après thyroïdectomie subtotale. *Le problème se ramène donc à une détermination d'oxygène ou d'acide carbonique dans un mélange gazeux recueilli dans des conditions déterminées.*

Cette détermination peut se faire dans un appareil en circuit ouvert ou en espace confiné. Pour les petites espèces animales on a imaginé divers appareils. Nous citerons pour le lapin l'appareil de Asher-Henri, modifié par Wadi ; c'est un appareil du type ouvert, qui permet la détermination de l'eau et du CO² produits. Labbé et Stévenin ont employé un appareil du type fermé réalisé par une cloche d'une capacité de 57 litres sous laquelle on introduit le lapin. Au sommet de la cloche un tuyau permet d'introduire de l'oxygène et de faire les prélèvements gazeux nécessaires. Un ventilateur placé à l'intérieur de la cloche y assure l'homogénéité du gaz.

Le professeur agrégé H. Bénard, a réalisé un appareil à

circuit fermé, très commode, que nous avons utilisé pour nos déterminations.

Ce circuit comporte : 1° une caisse d'un volume d'une vingtaine de litres dans laquelle on enferme l'animal ; 2° un flacon barboteur contenant 100 cmc. de solution de potasse diluée au tiers ; 3° une pompe électrique qui fait circuler les gaz de manière que ceux provenant de la caisse barbotent immédiatement dans le flacon de potasse. Le CO^2 est ainsi immédiatement absorbé par l'alcali.

Du flacon de potasse, les gaz reviennent par la pompe électrique à la caisse contenant le lapin.

Sur ce circuit est monté latéralement, en cul-de-sac, un gazomètre où l'on emmagasine l'oxygène. Il y a avantage à « brancher » le gazomètre sur le circuit par l'intermédiaire d'une soupape ou d'un simple tube capillaire par lequel se fera l'appel de l'oxygène (du gazomètre dans le circuit) au fur et à mesure de sa consommation par l'animal. Ce montage latéral de la réserve d'oxygène permet d'éviter le léger inconvénient inhérent aux appareils à circuit fermé, inconvénient qui résulte de la proportion d'O trop forte contenue dans le mélange gazeux du circuit, ce qui pourrait élever légèrement le métabolisme basal.

Pour pratiquer une mesure de métabolisme gazeux avec cet appareil, on procède de la manière suivante :

Le lapin étant à jeun depuis douze heures au moins, on l'enferme hermétiquement dans la caisse « ad hoc ». Pendant cette manœuvre on laisse fonctionner l'appareil en circuit ouvert, le flacon barboteur étant enlevé. La fermeture de la caisse étant réalisée, on adapte un barboteur contenant de la lessive de potasse non diluée, et on laisse ainsi fonctionner l'appareil, désormais en circuit fermé, pendant cinq minutes ; il s'agit là d'un temps préparatoire qui permet de réaliser la mise en train de l'expérience ; les minutes écoulées, on arrête la pompe électrique en notant l'heure exacte de cet arrêt. On ramène l'aiguille du gazomètre au zéro et on remplace le barboteur « de mise en

train » par un barboteur contenant 100 cmc. de lessive de potasse coupée au 1/3. C'est la potasse de ce dernier barboteur qui servira à la mesure du CO_2 . L'appareil est alors prêt à marcher pour la mesure du métabolisme. On le laisse fonctionner durant une heure. L'expérience terminée, on pèse l'animal et on prend sa température rectale (le M. B. s'élève de 12 p. 100 par degré de température). Chez le lapin normal, nous avons noté une température rectale aux environs de 39° , $39^\circ 2$. Chez le lapin à jeun depuis 12 à 20 heures, la température est à $38^\circ 2$, $38^\circ 4$.

Le chiffre indiqué par le gazomètre en fin d'expérience donne immédiatement la quantité d'oxygène consommée. Cette mesure est sujette à caution étant donné les variations du volume du gaz sous l'influence de la température ambiante. C'est pourquoi nous n'avons tenu compte dans nos expériences que de la quantité de CO_2 produite. La mesure de cette quantité de CO_2 repose sur les notions suivantes :

Le flacon de potasse, ayant servi à l'expérience, contient d'une part du carbonate de potasse et d'autre part de la potasse non transformée, c'est-à-dire restée libre. Si on ajoute au mélange du chlorure de baryum, l'acide carbonique fixé par la potasse passe à l'état de carbonate de baryte insoluble. Dans ces conditions, de l'acide chlorhydrique versé progressivement dans le mélange s'attaquera d'abord à l'alcali libre et ne réagira qu'après saturation complète de celui-ci sur le carbonate de baryum. Pour mettre en évidence ces deux réactions successives, on utilise un mélange de deux réactifs indicateurs : phtaléine du phénol et rouge de méthyle, dont les points de virage correspondent à des *Ph* différents. La décoloration de la phtaléine indique la saturation de tout l'alcali libre : secondairement le virage du rouge de méthyle au rouge marquera la saturation complète du carbonate de baryte. La quantité d'acide correspondant à l'intervalle des deux virages est ainsi proportionnelle à la quantité de CO_2 fixée.

Voici pour plus de précision, le détail des opérations correspondant à ces dosages :

On verse dans un flacon 2 cmc., exactement mesurés, de la solution de potasse de notre flacon barboteur. On ajoute à ces 2 cmc., une dizaine de centimètres cubes d'eau distillée (qui permettent de rincer les parois du flacon), puis IV gouttes du double indicateur coloré, et enfin 10 cmc. d'une solution de Ba Cl² à 10 %.

Une burette de Mohr est remplie d'une solution alcalimétrique de HCl normale. On verse goutte à goutte cette solution dans notre précédent mélange coloré en rouge par l'indicateur, jusqu'à ce qu'on obtienne un premier virage au jaune. On note la quantité (n cmc.) de solution acide versée. On continue alors à verser goutte à goutte la solution alcalimétrique jusqu'à ce qu'on obtienne le virage au rouge. On note la quantité (N cmc.) de solution versée.

Le nombre n indique le nombre de cmc. de solution alcalimétrique nécessaire pour saturer la quantité de potasse non transformée en carbonate.

La différence (N-n) donne le nombre de cmc. de solution alcalimétrique nécessaire pour saturer notre carbonate de baryum. Or il faut deux molécules de HCl pour saturer une molécule (22 l. 32) de carbonate de baryum.

C'est-à-dire que deux litres de notre solution normale de HCl correspondent à 22 l. 32 de CO²; 1 cmc. de notre solution de HCl correspond à 11 cmc. 16 de CO² et (N-n) cmc. de notre solution de HCl correspondent à (N-n) × 11,16 cmc. de CO².

Etant donné que la mesure ne porte que sur 2 cmc. des 100 cmc. contenus dans le barboteur, il faut encore multiplier le chiffre précédent par 50.

h étant la durée de l'expérience et P le poids du lapin, la quantité de CO² produite en une heure par kgr. est donnée par la formule suivante :

$$\frac{(N-n) \times 11,16 \times 50}{h \times P} = \frac{(N-n) \times 558}{h \times P}$$

Avec leur appareil, Labbé et Stévenin ont obtenu chez le lapin laissé à jeun pendant 12 heures, une quantité de CO² excrétée par kgr. et par heure (CO² Kgh.) de 0 l. 684 en moyenne (sur 5 lapins).

Tosimita Kaiwa, avec l'appareil d'Haldane-Marine un peu modifié par Kojima, obtient des chiffres différents. Pour des lapins, à jeun depuis 15 à 20 heures, on trouve en faisant la moyenne de ses résultats (sur 5 lapins) une quantité de CO^2 Kgh de 0.1.980.

Avec la méthode du professeur agrégé H. Bénard nous avons obtenu, sur 22 lapins à jeun depuis 14 à 20 heures, pesant aux environs de 2 kgr., une quantité CO^2 Kgh atteignant 0 l. 460 en moyenne (le poids des lapins variait entre 1 k. 500 et 2 k. 500). Les échanges respiratoires mesurés dans des conditions aussi identiques que possibles sont d'ailleurs assez différents d'un jour à l'autre. Labbé et Stévenin notent que la quantité de CO^2 Kgh. a varié de 0,592 à 0,775. Sur 11 lapins nos quantités ont évolué entre 0,428 et 0,558. Chez un même lapin cette quantité varie parfois d'un jour à l'autre dans les mêmes proportions et sans cause patente (1).

Chez deux lapins nous avons pu suivre le métabolisme avant et après la thyroïdectomie subtotale et après l'ablation du moignon thyroïdien régénéré. Ces deux observations ont pour nous un grand intérêt car, dans ces deux cas, l'hyperplasie compensatrice a été particulièrement intense.

PREMIÈRE OBSERVATION.

Le métabolisme chez cet animal n'a pas été calculé à jeun. Les résultats n'en demeurent pas moins comparables entre eux.

Lapin blanc, tacheté de noir, mâle, P = 2 kgs.

Le 5 mars 1932, $\text{Co}^2\text{Kgh} = 0,683$.

Le 8 mars 1932, $\text{Co}^2\text{Kgh} = 0,659$.

1. Chez l'homme on assisterait également à des variations spontanées de cause inconnue de la dépense de base et qui atteignent en moyenne 15 % (Terroine et Zunz, *Le métabolisme de base*).

Le 12 mars 1932, thyroïdectomie subtotale. Ablation des 9/10^e de la glande.

Le 15 mars, CO² Kgh. = 0 l. 658.

Le 18 mars, CO² Kgh. = 0 l. 660.

Le 4 avril, CO² Kgh. = 0,710.

Le 3 mai, CO² Kgr. = 0 l. 703.

Le 31 mai, 2^e intervention. Extirpation du fragment thyroïdien restant nettement hypertrophié (lobe double d'un lobe thyroïdien normal).

Le 13 juin, CO² Kgh. = 0,499.

Le 21 juillet, CO² Kgh. = 0,418.

Le 3 octobre, CO² Kgh. = 0,502.

Le 5 octobre, CO² Kgh. = 0,500.

Le 20 janvier 1933. Mort. A l'autopsie fragment thyroïdien, de la dimension d'une lentille, histologiquement hypertrophié et hyperplasié, expliquant l'élévation du métabolisme basal à partir du 3 octobre.

DEUXIÈME OBSERVATION (v. la courbe).

Métabolismes calculés à jeun.

Lapin blanc tacheté de roux et de noir, femelle. P = 2 kgr. 450.

Le 25 mars 1932, CO² Kgh. = 0 l. 465.

Le 2 avril, thyroïdectomie subtotale. Ablation des 9/10^e de la glande.

Le 5 avril, CO² Kgh. = 0 l. 459.

Le 11 avril, CO² Kgh. = 0 l. 430.

Le 22 avril, CO² Kgh. = 0 l. 500.

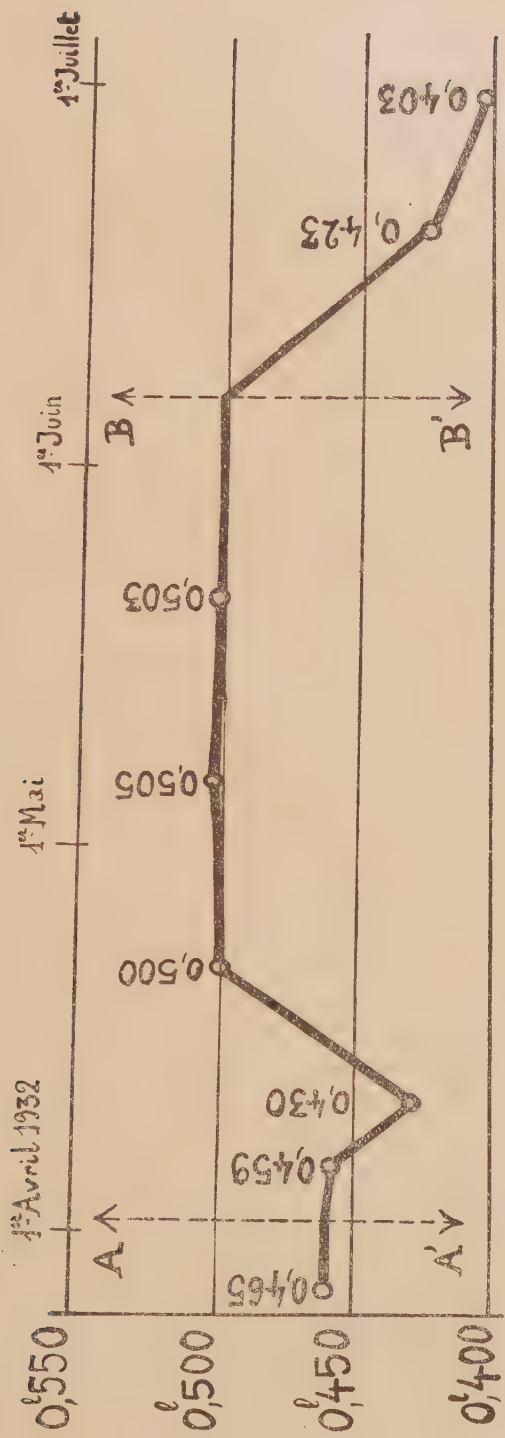
Le 4 mai, CO² Kgh. = 0 l. 505.

Le 21 mai, CO² Kgh. = 0 l. 503.

Le 7 juin, ablation du moignon thyroïdien régénéré, histologiquement hypertrophié et hyperplasié (v. la microphotographie, planche II, fig. 2).

Le 14 juin, CO² Kgh. = 0 l. 509.

Le 17 juin, CO² Kgh. = 0 l. 423.



DEUXIÈME OBSERVATION. — Courbe du CO₂Kgh.

(AA') thyroïdectomie subtotal.
 (BB') Ablation du moignon régénéré.
 (Pour les mesures faites après le 1^{er} juillet consulter l'observation).

Le 1^{er} juillet, CO² Kgh. = 0 l. 390.

Le 1^{er} septembre, CO² Kgh. = 0 l. 395.

Le 28 septembre, CO² Kgh. = 0 l. 412.

Le 5 octobre, CO² Kgh. = 0 l. 438.

Le 15 janvier 1933. Mort. A l'autopsie on prélève 2 fragments au niveau de la région thyroïdienne. Histologiquement, un des fragments du volume d'un lobe thyroïdien, est une parathyroïde considérablement hypertrophiée l'autre fragment est du tissu thyroïdien régénéré (d'où l'élévation du métabolisme basal à partir du 1^{er} septembre).

Nous avons ainsi suivi le métabolisme chez trois autres lapins et chez un cobaye opérés de la même façon.

De nos expériences nous pouvons conclure que la thyroïdectomie subtotale chez le lapin, exerce une influence minime sur le métabolisme basal.

Non seulement on n'observe, inconstamment d'ailleurs, après l'intervention, qu'une baisse insignifiante et transitoire du métabolisme basal, mais celui-ci peut rapidement *remonter à un taux supérieur à celui qu'il atteignait avant l'extirpation partielle de la thyroïde*; ce phénomène s'explique facilement par l'hypertrophie exubérante du moignon thyroïdien laissé en place.

En général, dix jours après la thyroïdectomie subtotale, la quantité de CO², excrétée par le lapin en une heure et par Kg, a toujours été au moins égale à celle qu'il exhalait avant l'intervention. Et si pendant cette période de dix jours nous avons pu constater une légère baisse de la quantité de CO², cette baisse a toujours été des plus minimes, cette baisse étant même de l'ordre des variations que l'on peut observer spontanément chez l'animal à l'état normal.

L'influence presque nulle qu'a sur le métabolisme basal une extirpation presque totale de la thyroïde chez le lapin, s'explique par la régénération extraordinairement rapide de celle-ci, phénomène sur lequel nous avons déjà attiré l'attention. Ceci montre, qu'en médecine expérimentale, il faut toujours tenir un compte important du comportement spé-

cial à chaque espèce animale ; chaque espèce possède une spécificité biochimique et présente une réaction physiopathologique qui lui est propre. C'est pourquoi il est assez illusoire de vouloir déterminer le mode de régénération du moignon opératoire laissé par les chirurgiens après extirpation d'un goître, en étudiant la régénération de la thyroïde après thyroïdectomie partielle chez le lapin, comme l'ont fait récemment I.-E. Else, H.-M. Grow et W. Lemery, dans un travail que nous avons résumé précédemment. Du fait qu'une lobe thyroïdien de lapin peut se régénérer en trois ou quatre semaines, il serait téméraire d'en inférer qu'il en est de même chez l'homme. Sans doute, la régénération thyroïdienne existe chez tous les animaux ; mais à des degrés variables, et si, chez le lapin, chez le cobaye, cette régénération est rapide, si l'influence de la thyroïdectomie subtotale est à peu près nulle chez eux, il ne s'en suit pas qu'il en est de même chez les autres animaux ; nous avons vu en particulier que chez le chien l'importance de la régénération est beaucoup moindre et que la thyroïdectomie subtotale entraîne chez lui des accidents myxoédémateux intenses.

Si le comportement des animaux après thyroïdectomie subtotale varie considérablement avec l'espèce envisagée, il en est de même après ablation totale de la glande thyroïde. Ayant constaté le retentissement modéré produit sur le lapin par l'ablation des 9/10 de la glande, nous avons voulu nous rendre compte de ce que détermine chez lui la thyroïdectomie totale. Si l'on s'adresse à un lapin adulte et en dehors de périodes physiologiques spéciales telles que la grossesse, la thyroïdectomie n'entraîne que des troubles minimes. Cette faible influence de la thyroïdectomie chez le lapin a été citée par de nombreux auteurs : Arthaud et Mayon, Rousseau ; Jeandelize constate que la thyroïdectomie est inoffensive ; quand la mort survient, c'est en général dans les premiers jours après l'opération, par broncho-pneumonie. Nos expériences confirment tout à fait cette opinion. Tous nos lapins opérés dans un premier temps de thyroïdectomie subtotale, ont été, dans un deuxième temps, privés de leur moignon régénéré, donc à ce moment, thyroïdectomisés complètement. De plus nous avons, chez deux lapins, pra-

tiqué une thyroïdectomie totale d'emblée. Or six lapins privés ainsi complètement de glande thyroïde, chez lesquels les opérations ont été particulièrement réussies, ont présenté des troubles trophiques nuls ou insignifiants (simple perte du brillant des poils).

Les deux lapins thyroïdectomisés totalement d'emblée, l'un le 3 mai 1932, l'autre le 26 avril 1932, vivent encore en janvier 1933.

Donc, survie de plus de 9 mois, durée qui dépasse largement les délais moyens de 2 à 3 mois fixés par Jeandelize pour le lapin.

Il en est de même pour trois autres lapins thyroïdectomisés en deux temps et qui en janvier 1933, présentent une survie de 9 mois. Un autre est mort en décembre 1933, 7 mois après l'ablation du moignon régénéré : l'autopsie a permis de constater au niveau de la région thyroïdienne, la présence d'une parathyroïde considérablement hypertrophiée et d'un fragment thyroïdien régénéré (2^e observation).

Constatation analogue dans notre première observation, mais pas de parathyroïde hypertrophiée.

L'existence de débris thyroïdiens régénérés à la suite d'une thyroïdectomie paraissant avoir été complète, ne se constate pas seulement chez le lapin. Chez le chien que nous avons opéré, nous avons trouvé, lors de la deuxième intervention, outre le moignon laissé en place intentionnellement, un autre nodule thyroïdien hyperplasié.

Parhon, dans une expérience que nous avons déjà relatée, a observé un fait analogue chez un mouton après une thyroïdectomie qu'il avait crû totale. Jeandelize cite également des cas où la disparition progressive des phénomènes thyroéoprives correspondait à la régénération d'un fragment thyroïdien compris accidentellement dans le nœud d'une ligature.

Cependant la longue période de survie que l'on peut observer après une thyroïdectomie totale ne prouve pas, *ipso-facto*, que l'animal en expérience possède, malgré l'intervention, une sécrétion hormonique convenable. Si l'on soumet en effet, un tel animal, à une action capable d'augmenter les besoins de l'organisme en hormone thyroïdienne, on voit en général apparaître les accidents thyroéoprives. L'expérience de Verstraeten et Van der Linden (rapportée par Lucien, Parisot et Richard dans leur traité) est très démonstrative à cet égard. Ces expérimentateurs enlevèrent à une chatte les deux glandes thyroïdes ; l'animal fut mis en liberté et ne présenta *aucun trouble pendant 3 ans*. « A ce moment, cette chatte devint pleine ; dès que commença le travail, elle tomba dans un état semi-comateux entrecoupé de crises convulsives,

manifestations évidentes d'une insuffisance thyro-parathyroïdienne, puisqu'ils disparurent sous l'influence d'une injection de suc thyroïdien ».

Nous devons malgré tout conclure de cette étude que l'action trophique du corps thyroïde est bien moins importante chez le lapin que chez certains animaux tels que le chien.

L'influence de la thyroïdectomie sur le Métabolisme Basal est bien moins marquée chez le lapin que chez le chien. C'est ainsi que Baldoin pratiquant la thyroïdectomie chez des chiens constate une diminution des échanges respiratoires atteignant 50 %. Or chez le lapin Labbé et Stévenin ont observé une diminution du CO_2 n'atteignant que 18 % au bout de 2 mois 1/2, sans trouble trophique net. Chez nos lapins thyroïdectomisés totalement en deux temps, nous avons trouvé une diminution du CO_2 allant de 13 à 27 %.

Chez les deux lapins thyroïdectomisés totalement d'emblée, la diminution atteignait 30 % (au bout de 2 mois chez l'un, de 4 mois chez l'autre) sans trouble trophique net. Les différences, suivant les espèces que l'on peut observer dans le taux de diminution des échanges respiratoires après thyroïdectomie, s'expliquent, croyons-nous, par les effets trophiques plus ou moins importants entraînés par cette intervention chez les divers animaux. Les modifications des téguments, le ralentissement de la circulation périphérique, la chute des poils, sont autant d'éléments susceptibles d'influencer l'intensité de la dépense de fond.

Régénération thyroïdienne et hyperplasie compensatrice.

Nous avons vu que la plupart des auteurs qui ont effectué des ablations partielles du corps thyroïde ont constaté la régénération de cette glande. C'est là un phénomène général qui se retrouve dans toute la série animale. On sait que cette régénération existe également chez l'homme après les ablations thyroïdiennes pour goitre. Carrel et Burrows l'ont même vu se produire *in vitro* avec des fragments de thyroïde qui ont donné lieu à la formation de nappes continues de cellules thyroïdiennes. Champy a observé le même processus de différenciation. Ebeling a réussi à cultiver *in vitro*

pendant sept mois, du tissu thyroïdien provenant d'embryon de poulet. Au bout de dix jours de culture, après 3 ou 4 repiquages, il n'existe plus que des cellules épithéliales. Mais celles-ci se disposent bientôt en tubes qui se ramifient et on peut observer au bout d'un certain temps (119 jours) une *structure glandulaire comportant des acini avec de la colloïde*.

Le phénomène de la régénération thyroïdienne est donc une loi biologique générale. C'est un cas particulier du théorème morpho-biologique de Le Dantec qui dit que « l'être vivant régénère sa forme après troncature ». Mais si un lobe thyroïdien, après « troncature » partielle se régénère avec sa structure histologique normale, il n'en est plus de même si la « troncature » a été large. Dans ce dernier cas, non seulement le tissu thyroïdien se régénère, mais il s'hypertrrophie, s'hyperplasie et se vide de colloïde. Il faut donc, à notre avis, distinguer deux phénomènes.

1° La régénération simple du tissu thyroïdien ;

2° L'hyperplasie compensatrice du tissu thyroïdien.

Pour que cette hyperplasie compensatrice se produise, il faut que l'organisme ait un besoin impérieux de la glande.

L'image histologique de la régénération simple est une image glandulaire normale avec certaines particularités : présence de kariokinèses dans les cellules des vésicules voisines de la portion extirpée (Neumeister) ; nombreux petits follicules néoformés, soit aux dépens des vieux acini qui prennent un aspect plissé, soit aux dépens des cellules interacineuses de Weber (Else, Grown et Lemery). Ces modifications histologiques sont à rapprocher de celles que nous avons décrites en étudiant le rajeunissement de l'épithélium sous l'influence de la pilocarpine (Florentin). Ces images diffèrent de celles de l'hyperplasie vicariante par l'absence d'hypertrophie cellulaire importante, et l'absence d'altération de la colloïde (en dehors des néo-vésicules qui, seules, présentent une colloïde granuleuse avec des débris cellu-

lares). En outre, dans le processus de régénération pure, l'aspect plissé des vésicules est dû à un bourgeonnement des parois vésiculaires aboutissant à la formation de néo-vésicules (On peut même observer l'existence d'une néo-vésicule à l'intérieur de « la vésicule mère ». V. les microphotographies) (1). Dans le processus de l'hyperplasie compensatrice, au contraire, les végétations papillaires intracineuses n'ont aucune tendance à former des néo-vésicules.

Néanmoins, il est bien évident qu'à la suite d'une thyroïdectomie subtotale, les deux processus précédents marchent de pair au début et s'intriquent plus ou moins.

1. Planche III, fig. 5 et 6.

INHIBITION DE L'HYPERPLASIE COMPENSATRICE

Nous savons déjà que plusieurs facteurs peuvent plus ou moins inhiber l'hyperplasie compensatrice secondaire à une extirpation presque totale de la glande thyroïde.

Le lobe antérieur d'hypophyse aurait cette propriété inhibitrice (Mac Cordock), propriété facilement expliquée par la synergie fonctionnelle qui existe entre les deux glandes. Mais cette action du lobe antérieur d'hypophyse est peu marquée.

Au contraire l'administration d'*extrait thyroïdien* ou de *thyroxine* inhibe radicalement l'hyperplasie compensatrice (Loeb, Gray, Courrier). Ce que nous savons sur la pathogénie de ce processus d'hyperplasie explique aisément cette inhibition. En saturant le milieu humoral en hormone thyroïdienne, on supprime ainsi « la faim d'organe » génératrice d'hyperplasie compensatrice.

L'iode, capable d'entraîner une involution du corps thyroïde normal au même titre que les extraits thyroïdiens, exerce également, nous le savons, une action involutive sur l'hyperplasie basedowienne. Il est donc logique que l'iode, de même que les extraits thyroïdiens, inhibe l'hyperplasie compensatrice. C'est ce que plusieurs expérimentateurs ont vérifié.

Pour Rabinowitch (1928), chez le cobaye recevant de l'iodure de potassium (0 gr. 05 par jour) l'activité mitotique de la thyroïde en régénération est plus intense que chez l'animal hyperthyroïdisé (0 gr. 1 par jour de tissu thyroïdien), mais elle l'est moins que chez l'animal soumis à aucun trai-

tement (donc action modératrice de l'iodure de potassium sur l'activité mitotique).

Masson, d'après ses recherches expérimentales, conclut nettement à l'action inhibitrice de l'iode sur la régénération du tissu thyroïdien après thyroïdectomie partielle.

Marine et Lenhart, cités par Dautrebande, on mis en parallèle l'aspect histologique et le contenu iodé de la glande restante ; ils ont noté, que comme dans les glandes entières l'hyperplasie compensatrice n'apparaît que lorsque le pourcentage d'iode tombe au-dessous de 0,1 %, et que le degré d'hyperplasie secondaire est d'autant plus accusé que l'iode diminue. Notons, en passant, que l'hyperplasie compensatrice expérimentale, et l'hyperplasie pathologique, répondent ainsi à la même loi que Marine énonce de la manière suivante. « *Lorsque la réserve iodée tombe en-dessous de 0,1 pour cent, la thyroïde augmente de volume* ». Or Marine et Lenhart ont constaté qu'en enlevant les 3/4 d'une thyroïde et qu'en donnant de l'iode (à raison de 1 à 2 mmgr. par semaine) on ne voit pas survenir d'hyperplasie dans la portion restante.

Si l'on greffe un petit fragment de thyroïde à un animal privé de cette glande, on observe une hyperplasie du fragment transplanté. Mais si l'on donne de petites doses d'iodes (Marine) l'involution du fragment transplanté survient en trois semaines.

Cette action de l'iode se manifeste également sur l'hyperplasie du goitre congénital expérimental. Nous savons que les rejetons de mères qui ont eu la glande thyroïde enlevée, présentent une thyroïde volumineuse avec une hyperplasie singulièrement active. Halsted fut le premier, comme nous l'avons vu, à constater expérimentalement ce goitre hyperplasique congénital. Il nota que l'apparence histologique de ces goitres congénitaux était identique à celle de l'hyperplasie compensatrice qui survient après thyroïdectomie subtotale. La glande thyroïde du fœtus recevant un sang maternel privé d'hormone thyroïdienne, entre en hyperplasie

vicariante et peut atteindre 20 fois les dimensions de la thyroïde normale. Or les auteurs modernes ont montré que si l'on administre quelques milligrammes d'iode pendant la grossesse aux animaux thyroïdectomisés, les jeunes ont une thyroïde normale (Dautrebande).

Nous voyons donc que cette action inhibitrice de l'iode paraît assez générale et assez constante. Cependant pour Lœb et Mac Cordock (1928-29) l'iodure de potassium, à doses non excessives, accentuerait l'activité du moignon restant après thyroïdectomie subtotale. C'est pourquoi nous avons voulu réaliser nous-même, une expérience à ce sujet.

Expérience personnelle.
Inhibition de l'hyperplasie
compensatrice par la solution de Lugol.

Nous nous sommes adressé, pour réaliser cette expérience à un lapin dont la thyroïde présentait cet *aspect dense* d'une glande en période d'activité. Le moignon thyroïdien restant était donc doublement sollicité à faire de l'hyperplasie compensatrice.

Lapin gris tacheté de blanc, mâle, P = 2 kgr.500 (Métabolismes mesurés à jeun).

Le 13 juillet 1932, CO^2 Kg.h = 0 l. 405

Le 20 août, CO^2 Kg.h = 0 l. 415.

Le 30 septembre, CO^2 Kg.h = 0 l. 417.

Le 25 octobre 1932, ablation des 9/10 de la glande. Pas de cornage. Corps thyroïde volumineux. L'examen histologique montre une thyroïde dense, hyperémiée, à vésicules petites et à épithélium haut.

Le 28 octobre 1932, CO^2 Kgh = 0 l. 405.

A partir de ce jour, l'animal reçoit, en ingestion, une moyenne de 20 gouttes par jour d'une solution de Lugol à concentration double de celle utilisée d'ordinaire (Notre

lapin recevait donc 8 gouttes par Kg. de la solution à 1 %, ce qui correspond chez un homme de 60 Kgs à 96 gouttes de la solution à 5 %).

Le 12 novembre 1932, CO^2 Kgh = 0 l. 403.

Le 3 décembre 1932, CO^2 Kgh = 0, 502.

Le 31 décembre 1932, CO^2 Kgh = 0, 475.

Le 3 janvier 1933, on pratique l'ablation du moignon restant après un *traitement iodé de deux mois*. Lobe gauche régénéré mais grêle et très pâle.

L'examen histologique montre un *tissu thyroïdien normal*, n'ayant même pas l'aspect dense d'une glande active que présente la coupe témoin.

Les vésicules sont régulières, leurs cavités larges, remplies d'une colloïde abondante, chromophile, l'épithélium est cubique, non hypertrophié, non végétant.

L'iode n'inhibe donc pas le processus de régénération simple (le tissu thyroïdien de notre lapin s'est en effet régénéré et le M. B. n'a pas été sensiblement influencé par la thyroïdectomie). Mais sous son influence, le tissu thyroïdien prolifère normalement sans s'hypertrophier, sans s'hyperplasier de façon exubérante et en sécrétant une substance colloïde normale.

Notre expérience confirme donc pleinement l'action inhibitrice de l'iode sur l'hyperplasie compensatrice.

Il semble donc que l'iode puisse à doses convenables, non excessives, modérer le besoin de l'organisme en hormone thyroïdienne au même titre que les extraits thyroïdiens ou la thyroxine.

Que les extraits thyroïdiens en saturant le milieu humoral d'hormone thyroïdienne, suppriment « la faim d'organe » après une thyroïdectomie subtotale, c'est là un phénomène logique qui n'est pas pour nous étonner. Il est par contre plus curieux de voir que l'iode peut présenter, à ce point de vue, la même action que l'hormone thyroïdienne et rendre inutile la réaction vicariante.

D'autre part nous voyons que l'iode possède la même

PLANCHE II

FIG. 1. — Corps thyroïde normal de lapin CO²Kgh = 0 l. 465.

(Substance colloïde normale, vacuolaire avec aspect en palissade, quelques amas cellulaires pleins).

FIG. 2. — Corps thyroïde régénéré et hyperplasié chez le même animal. CO²Kgh = 0 l. 500. Coupe correspondant à la deuxième observation. Voir également la courbe des M. B. effectués chez cet animal avant et après la thyroïdectomie subtotale.

Prélèvement du moignon hyperplasié neuf semaines après l'ablation des 9/10^e de la glande.

Image d'hyperplasie basedowienne type. Remarquer, en comparant avec la fig. 1 (*grossissement identique*): l'hypertrophie épithéliale considérable, une colloïde qui n'est plus représentée que par une substance granuleuse, chromophile, très rare.

FIG. 3. — Corps thyroïde de lapin soumis à la *thyroxine* synthétique Roche.

Lapin blanc ♀ P = 2 kgs. Treize injections sous-cutanées de 1 mmgr. de thyroxine en cinq semaines. Elévation du M. B. de 40 p. 100 environ. Glande thyroïde nettement atrophiée macroscopiquement.

Image histologique d'hypothyroïdie. Remarquer l'aspect endothélial de l'épithélium, aspect évidemment non fonctionnel. Comparer avec la fig. 1 (même grossissement).

FIG. 4. — Corps thyroïde de jeune cobaye soumis à l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. Poids = 110 gr. Injection sous-cutanée de deux ampoules d'Antélobine Byla.

Extirpation de la glande 48 heures après la première injection.

Glande thyroïde nettement hypertrophiée macroscopiquement.

Image histologique de thyroïde en activité. Remarquer la hauteur considérable des cellules épithéliales. Nombreuses vésicules en excrétion.

PLANCHE II

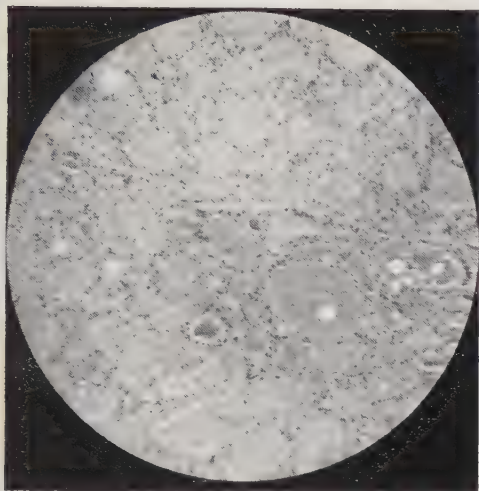


FIG. 1

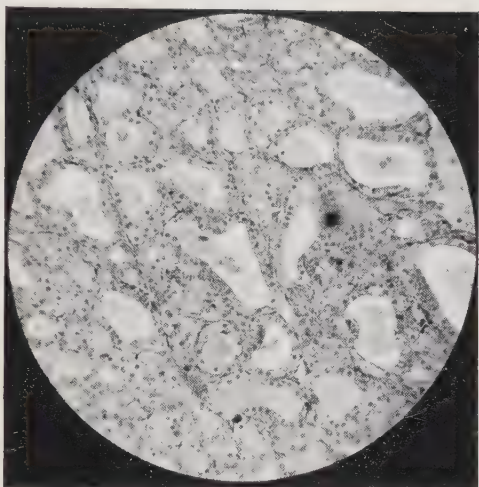


FIG. 2

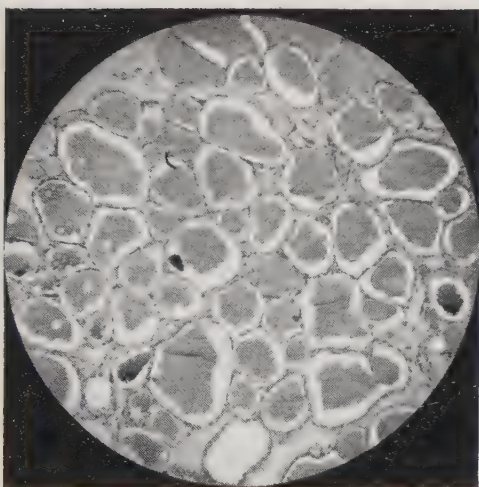


FIG. 3

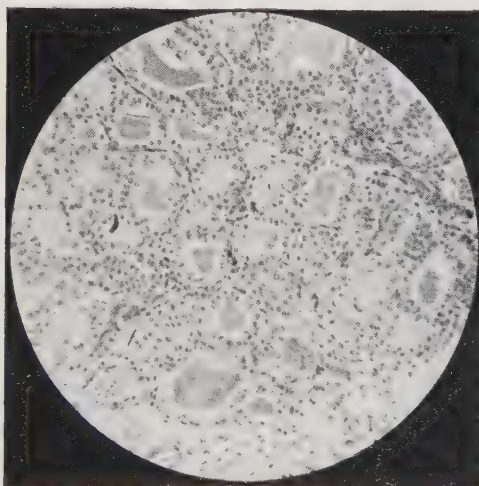


FIG. 4

PLANCHE III

FIG. 1. — Corps thyroïde régénéré chez un lapin ♂ pesant 2 kgr.600.

Prélèvement du moignon deux mois après la thyroïdectomie subtotale, chez un animal cachectique.

Régénération thyroïdienne intense. Remarquer les contours extraordinairement irréguliers des vésicules.

FIG. 2. — Vésicule thyroïdienne de la coupe précédente, vue à un plus fort grossissement.

Absence presque totale de colloïde qui n'est plus représentée que par une substance granuleuse très rare (début de l'hyperplasie basedowienne).

FIG. 3. — Corps thyroïde en activité spontanée chez un lapin ♂ pesant 2 kgr. 600. CO²Kgh = 0 l. 500. Corps thyroïde macroscopiquement très volumineux.

Aspect histologique de tissu compact. Vésicules petites, serrées les unes contre les autres. Cavités folliculaires réduites. Cellules épithéliales augmentées de volume.

Substance colloïde en voie d'excrétion (nombreuses vacuoles). Glande hyperrémiée.

FIG. 4. — Corps thyroïde régénéré, chez le même lapin, deux mois après thyroïdectomie subtotale. Cornage intense et cachexie progressive depuis l'intervention.

On note ici encore un aspect histologique de tissu compact. Seule le protoplasma clair et abondant des cellules indique nettement l'hyperplasie compensatrice.

FIG. 5. — Corps thyroïde régénéré chez un lapin ♂ pesant 2 kgr. 250 CO²Kgh = 0 l. 490.

Prélèvement du moignon régénéré deux mois et demi après l'extirpation des 3/4 seulement de la glande. *Image de régénération simple* sans signe histologique de la série basedowienne. Substance colloïde normale. Pas d'hypertrophie cellulaire marquée. Formation de néo-vésicules au dépens des parois vésiculaires et des amas épithéliaux interfolliculaires.

FIG. 6. — Partie de la coupe précédente vue à un plus fort grossissement.

Bourgeonnement endo-vésiculaire de l'épithélium ayant formé une néo-vésicule à l'intérieur de la vésicule mère. Seule, la colloïde de cette néo-vésicule, est inexistante.

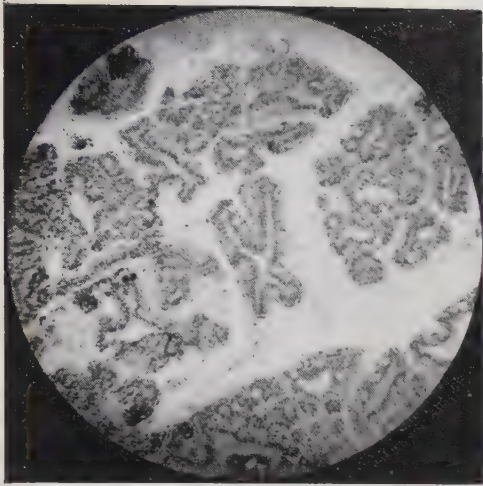


FIG. 1

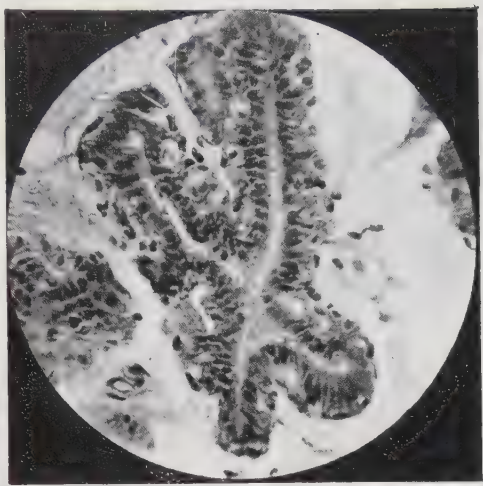


FIG. 2

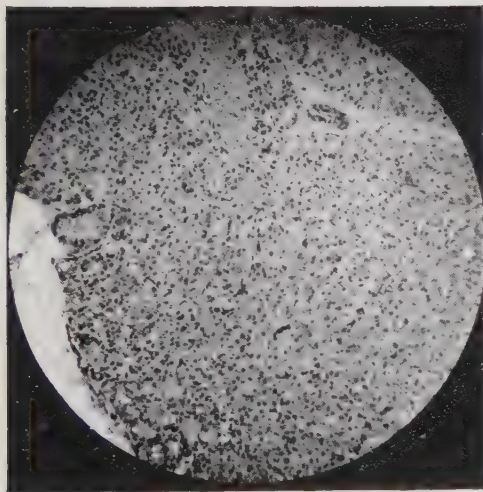


FIG. 3

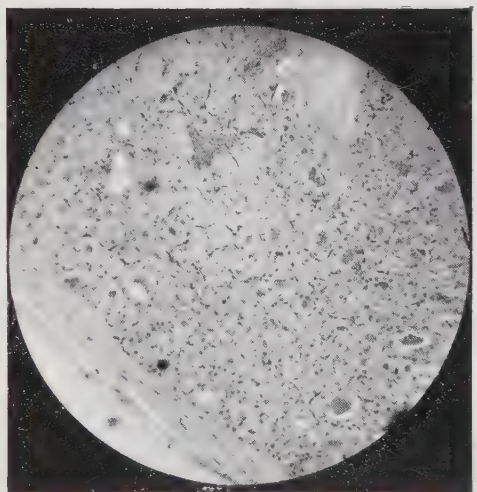


FIG. 4

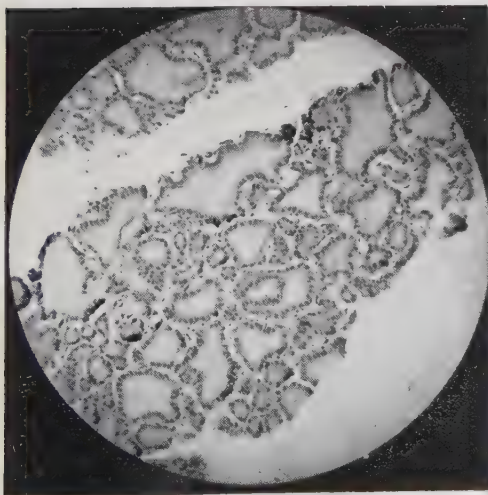


FIG. 5

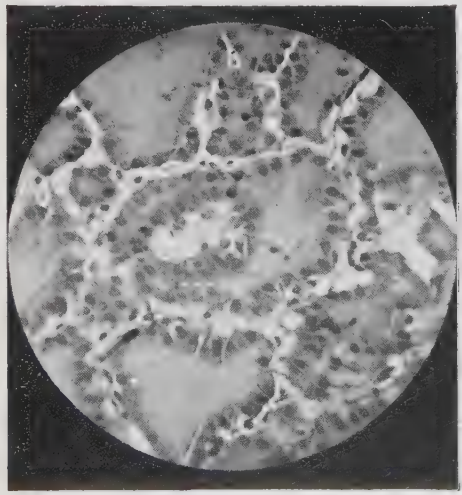
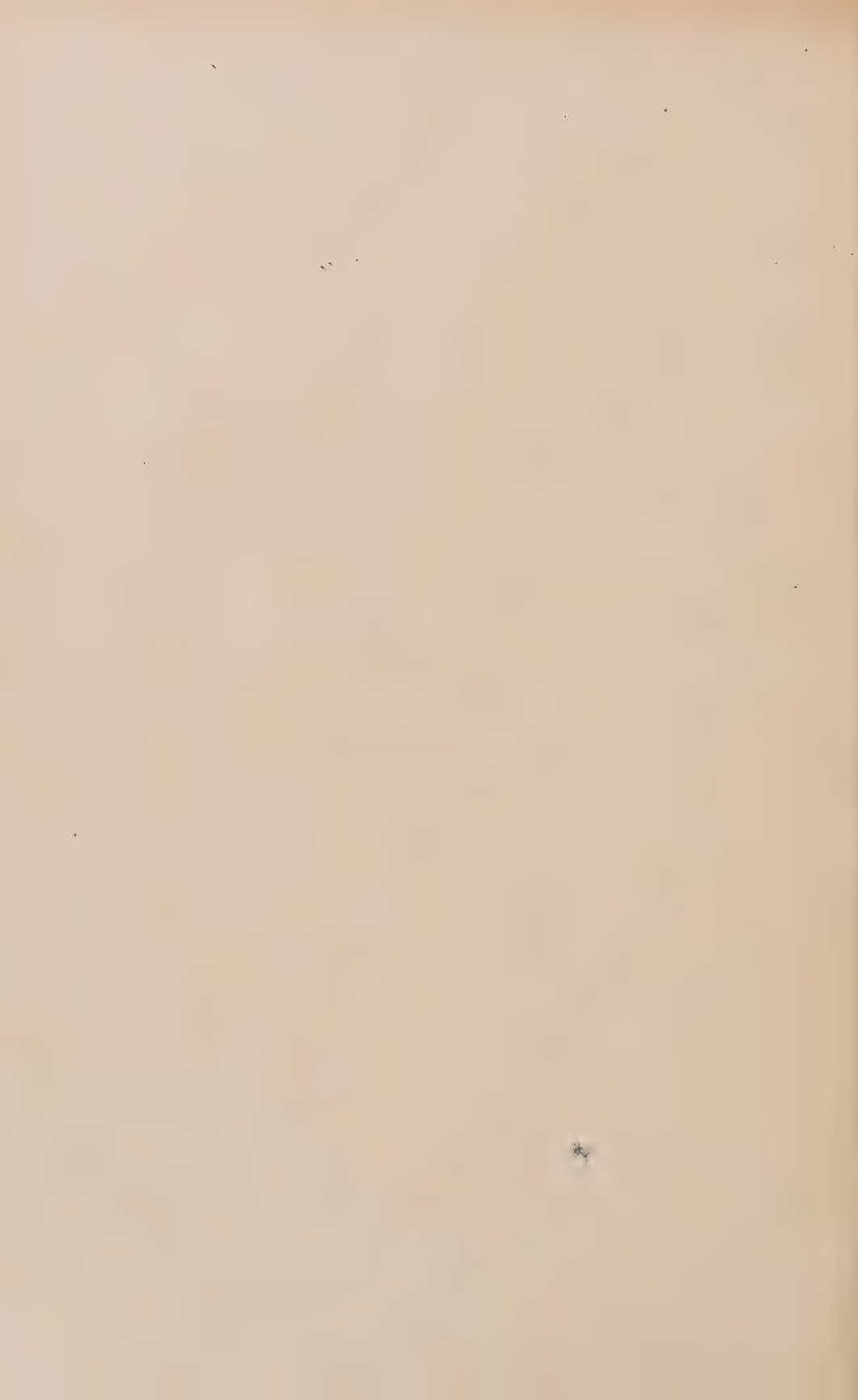


FIG. 6

propriété involutive sur l'hyperplasie compensatrice expérimentale et sur l'hyperplasie pathologique du type basedowien. C'est dire combien il est vraisemblable que ces deux types d'hyperplasie relèvent du même processus. La chute, dans les deux cas, de l'iode intra-thyroïdien, confirme le lien étiologique qui les unit l'un à l'autre. Comme l'écrit Lucien Dautrebande, l'activité fonctionnelle de la thyroïde est donc certainement sous la dépendance d'un contrôle chimique venant du sang. Il semble que sous l'influence d'une diminution de l'iode humoral, la glande thyroïde entre en hyperplasie.

QUATRIÈME PARTIE

Considérations générales



I. — L'HYPERPLASIE BASEDOWIENNE, RÉACTION SECONDAIRE

Ce qui caractérise essentiellement l'hyperplasie compensatrice comme l'hyperplasie basedowienne, au point de vue histologique, c'est la vésicule thyroïdienne à parois épithéliales hypertrophiées et hyperplasiées limitant une cavité folliculaire large, irrégulière et vide de colloïde ou contenant une colloïde peu abondante, granuleuse et chromophile.

En cas d'hyperplasie compensatrice survenant à la suite d'une thyroïdectomie subtotale, de telles lésions sont liées, sans conteste, à un besoin exagéré de l'organisme en hormone thyroïdienne. Il semble en être de même en cas d'hyperplasie basedowienne. Tout au moins, l'hyperplasie basedowienne semble n'être qu'un phénomène secondaire.

Si l'on admet que dans la maladie de Basedow, le processus hyperplasique est primitif, on s'explique d'ailleurs difficilement pourquoi l'exagération de la sécrétion glandulaire aboutit à la vacuité vésiculaire, c'est-à-dire à la disparition des réserves de la glande. Nous savons, au contraire, qu'en cas de besoin urgent de l'organisme en hormone thyroïdienne, celle-ci au lieu de s'accumuler dans les vésicules, passe directement dans les espaces interstitiels péri-folliculaires. Si la colloïde intra-vésiculaire diminue et même disparaît en cas d'hyperthyroïdie, ce n'est pas parce que le phénomène d'excrétion est exagéré, mais parce que les cellules sécrètent uniquement par leurs pôles périphériques, la sécrétion du pôle acineux étant véritablement

tarie. Une vésicule en excrétion présente, en effet, une lumière étroite, presque virtuelle, alors que la vésicule en hyperthyroïdie présente une cavité vide de colloïde mais large, plissée et irrégulière. L'image histologique d'hyperfonctionnement glandulaire obtenue par Aron, par des injections répétées d'extrait hypophysaire excito-sécréteur de la thyroïde, est d'ailleurs toute différente de celle de l'hyperthyroïdie vraie. *Seule, la thyroïdectomie subtotale permet d'obtenir, au niveau du moignon restant en place, une image histologique semblable à celle de la maladie de Basedow.*

Certains auteurs admettent une certaine pluralité dans la sécrétion thyroïdienne : celle qui s'échappe par le pôle acineux de la cellule et qui donnerait naissance à la colloïde, serait différente de la sécrétion qui sort par le pôle vasculaire (véritable sécrétion endocrine). Dans la maladie de Basedow, seule cette dernière sécrétion serait exagérée, la première serait au contraire supprimée. Une pareille interprétation nous paraît peu vraisemblable, car si personnellement nous admettons la double polarité sécrétoire de la cellule thyroïdienne, l'hypothèse de la dualité dans la sécrétion thyroïdienne, est pour nous inacceptable, nous avons dit précédemment pourquoi (p. 34).

Pour expliquer la vacuité vésiculaire observée histologiquement dans la thyroïde basedowienne, on pourrait encore supposer que la dyshyperplasie de cette glande donne naissance à une cellule thyroïdienne malformée ayant perdu sa double polarité sécrétoire, et ne sécrétant plus que du côté périphérique. Mais une telle hypothèse ne nous paraît guère plus vraisemblable que la précédente, car on s'expliquerait difficilement dans ce cas, pourquoi une telle cellule malformée et ayant perdu la faculté de sécréter du côté vésiculaire, pourrait présenter à nouveau une sécrétion endo-folliculaire après l'administration d'iode à l'organisme.

La notion de l'hyperplasie compensatrice appliquée à l'hyperplasie basedowienne, n'est d'ailleurs pas nouvelle.

Actuellement encore de nombreux auteurs (en particulier les auteurs américains) tendent de plus en plus à admettre que dans la maladie de Basedow « la thyroïde entre en jeu en deuxième ou troisième rang » (Kessel et H. T. Hyman). Dans la maladie de Basedow, l'hyperplasie ne serait que secondaire ; elle serait une réaction compensatrice de la thyroïde, dépendant elle-même, pour certains, d'une insuffisance du cortex surrénal (théorie de Swieciecki), pour d'autres d'une fuite d'iode (Plummer).

C'est ainsi que Marine pense qu'il existe, dans la maladie de Basedow, un dérèglement des processus d'oxydation, sous l'influence d'une déficience du fonctionnement du cortex surrénal et des glandes génitales, dérèglement qui a pour conséquence une réaction compensatrice de la thyroïde avec accroissement de la production d'hormone thyroïdienne.

D'autre part nous savons que sous l'influence d'une diminution de l'iode humoral, la thyroïde entre en hyperplasie. Cette diminution de l'iode humoral en cas de maladie de Basedow, serait, pour Plummer la conséquence d'une « fuite d'iode ». Mac Lendon admet même une insuffisance d'apport. C'est pourquoi Lucien Dautrebande envisage « une origine commune à tous les goîtres, depuis le goitre simple, jusqu'au goitre exophtalmique, à savoir la chute de l'iode intra-thyroïdien, que cette chute soit elle-même due à une insuffisance d'apport ou de fixation comme dans le goitre endémique, ou à une exagération des dépenses comme dans les goîtres hyperthyroïdiens ».

L'hypothèse d'une réaction compensatrice thyroïdienne au cours de la maladie de Basedow, cadre mal, à première vue, avec les bienfaits indéniables obtenus par la thyroïdectomie subtotale chez les basedowiens. A vrai dire, la plus grande partie des troubles patents de la maladie de Basedow ressortissant à une surabondance d'hormone thyroïdienne dans le sang, l'ablation de la plus grande partie de la glande thyroïde doit entraîner nécessairement, dans ce cas, une rétrocession considérable du syndrome hyperthyroïdien. Mais, dira-t-on, cette réac-

tion compensatrice de la thyroïde semble être une réaction de défense qu'il conviendrait alors de respecter? Même en assimilant la réaction compensatrice de la thyroïde basedowienne à une réaction de défense, une telle déduction n'est pas obligatoirement légitime, car l'on sait qu'en matière de pathologie, la réaction de défense peut dépasser le but et devenir nuisible à l'organisme. L'œdème de la glotte est un phénomène de défense et cependant il entraîne la mort de l'organisme. La pleurésie séro-fibrineuse est un phénomène de défense entraînant un collapsus salutaire du poumon correspondant et cependant cette réaction de défense peut dépasser le but, l'abondance de l'épanchement, réclamer la thoracentèse d'urgence. La thérapeutique curatrice dans ce cas est une thérapeutique purement symptomatique et les manifestations cliniques des lésions étiologiques (lésions pulmonaires tuberculeuses) sont entièrement latentes. Une telle interdépendance des phénomènes pathologiques peut être envisagée au sujet de la maladie de Basedow. Sous l'influence d'une incitation nerveuse ou chimique ressortissant à une cause dont les manifestations cliniques peuvent être peu accentuées, la glande thyroïde entrerait en hyperplasie de façon exubérante, et entraînerait des troubles pathologiques dont l'importance primerait de beaucoup ceux dus à la cause de cette hyperplasie. Dans cette hypothèse la thyroïdectomie subtotale serait non pas un traitement étiologique, mais un traitement symptomatique, ce qui, d'ailleurs, ne diminue en rien son importance.

Il semble en tout cas, à la suite de notre étude, assez satisfaisant pour l'esprit, d'admettre au moins que la thyroïde basedowienne se présente comme une réaction secondaire. Cette réaction secondaire a été attribuée à un appauvrissement de l'organisme en iode. Rappelons à ce sujet que la cause de la dyshyperplasie cancéreuse a pu être rattachée à une viciation de la composition chimique du milieu humoral (appauvrissement de l'organisme en magnésium par exemple). De la même façon, l'hyperplasie basedowienne pourrait être une réaction secondaire à une viciation de la composition clinique du sang (appauvrissement en iode par exemple), *réaction secondaire nuisible à l'organisme, sans que les manifestations cliniques du « primum moriens » soient nécessairement patentes.*

La série d'hypothèses que nous envisageons ici n'a d'autre but que de montrer combien peut être complexe cette ques-

tion de la pathogénie de la maladie de Basedow, et que la théorie qui consiste à considérer la thyroïde basedowienne comme une réaction secondaire n'a rien de paradoxale; les bienfaits obtenus par la thyroïdectomie chez les basedowiens ne constituent pas un argument décisif en faveur de l'origine primitive de l'hyperthyroïdie dans le syndrome basedowien.

II. — HYPER OU DYSTHYROIDIE AU COURS DE LA MALADIE DE BASEDOW

La plupart des auteurs qui ont préconisé un traitement thyroïdien au cours des états basedowiens, se sont appuyés sur la doctrine de la dysthyroïdie. Ils espèrent remédier à la sécrétion viciée par un traitement opothérapique spécifique. Une telle manière de voir n'est logique qu'en apparence. Si la sécrétion altérée d'une thyroïde malade est réellement toxique pour l'organisme, nous ne voyons pas comment l'administration d'extrait thyroïdien peut diminuer cette toxicité.

Si une injection d'extrait thyroïdien, chez un basedowien, peut ramener le métabolisme basal à la normale, ou à peu près (Richard et Hermann), ce n'est pas parce que l'opothérapie thyroïdienne est capable de redresser une fonction viciée (action dite stimulatrice), mais parce que cette opothérapie entraîne au niveau du corps thyroïde une réaction d'hypofonctionnement.

Certes, il est possible que l'hormone sécrétée par la thyroïde basedowienne ne soit pas absolument normale, *de même d'ailleurs, que l'hormone sécrétée par la thyroïde en hyperplasie compensatrice* à la suite d'une thyroïdectomie subtotale. Sous l'influence d'un besoin exagéré de l'organisme en hormone thyroïdienne, une élaboration hâtive et une sécrétion plus rapide que dans les conditions normales peut en effet donner naissance à des produits jeunes, insuf-

fisamment travaillés, versés trop tôt dans la circulation (Pende).

Mais si l'hormone thyroïdienne ainsi sécrétée est altérée, ses modifications paraissent, en tout cas, bien minimes, et doivent, de ce fait, n'entrer en considération que bien secondairement.

Dans le cancer thyroïdien, lequel réalise une hyperplasie vraiment désordonnée de la glande, la sécrétion est à ce point modifiée, que malgré le *volume considérable de tissu hyperplasié*, on ne note, en général, aucun signe clinique d'hyperthyroïdie, sauf parfois, quelques signes frustes liés à l'irritation du tissu thyroïdien normal.

Dans le cas de basedow suraigu dont nous avons rapporté l'observation, l'examen histologique de la thyroïde montrait un tissu tellement dense avec des végétations endo-acineuses si nombreuses et si développées, qu'on avait pu penser au cancer; d'autant plus qu'on a signalé l'existence de cysto-épithéliomes papillifères à prolifération endo-vésiculaire intense avec disparition de la colloïde (Bérard et Ch. Dunet).

Or si l'on a signalé quelques signes d'hyperthyroïdie au cours du cancer thyroïdien, ces signes sont en général toujours très frustes, et même dans le cas de cancer suraigu, le métabolisme basal ne présente jamais l'élévation énorme signalée dans notre cas de basedow suraigu.

Voici donc deux états glandulaires comparables quant à l'intensité de l'hyperplasie. Dans l'un, lié à la maladie de Basedow, le métabolisme basal est considérablement élevé; dans l'autre, lié au néoplasme, le métabolisme basal est à peu près normal. Ceci nous donne bien deux exemples d'hyperplasie thyroïdienne, l'une avec sécrétion à peu près normale, l'autre avec sécrétion essentiellement modifiée et montre que la cellule thyroïdienne cesse de produire une hormone normale dès que sa fonction sort véritablement du cadre physiologique.

Bien des arguments militent d'ailleurs en faveur d'une

sécrétion non essentiellement modifiée au cours de la maladie de Basedow.

Les signes expérimentaux d'hyperthyroïdisation reproduisent, en effet, tous les signes de la maladie de Basedow, mis à part, évidemment, les signes d'hyper sympathicotonie.

D'autre part nous savons que l'effet toxique de l'acétonitrile est diminué chez la souris blanche par l'administration de substance thyroïdienne.

Cet accroissement de la résistance à l'acétonitrile (réaction de Reid Hunt) est considéré comme caractéristique de l'hormone thyroïdienne. Or le sang des patients atteints d'hyperthyroïdisme donne une réaction de Reid Hunt positive.

Sans doute Gley a trouvé que les extraits obtenus avec des glandes provenant de malades atteints de goitre exophthalmique, avaient une activité inférieure à celle des extraits provenant de thyroïdes normales. Mais si l'on réfléchit à la pauvreté en réserves iodées, et surtout en réserve d'hormone (colloïde) de la thyroïde basedowienne, la différence d'action des extraits précédents s'explique facilement.

Sans doute on a invoqué en faveur de l'existence d'une sécrétion viciée des faits qui sont cités comme exemples de coexistence de myxœdème et de maladie de Basedow. « Mais ces faits sont très sujets à caution et nous paraissent avoir été faussement interprétés; ce que l'on a décrit comme infiltration myxœdémateuse des membres inférieurs, dans la thèse de Félix, par exemple, n'était autre chose que de la lipodystrophie » (Gilbert Dreyfus).

Si l'existence d'une hormone pauvre en iode, par suite de son élaboration hâtive, est possible au cours de la maladie de Basedow, cette altération doit être, du moins, peu accentuée, et l'hypothèse, dans ce cas, de la formation d'une thyroxine sans radical iodé est inadmissible. On sait, en effet, que la molécule de thyroxine dépourvue d'iode (désiodo-thyroxine) ne possède aucune action biologique.

Demole a établi que la désiodo-thyroxine n'exerce aucune influence sur la métamorphose des têtards, même dans des concentrations relativement élevées.

D'ailleurs les analyses portant sur des glandes normales et sur des glandes basedowiennes, n'ont pas montré de différence dans la composition chimique de la thyroxine qui en est extraite.

III. — ACCIDENTS ET RÉCIDIVES POST-OPÉRATOIRES APRÈS THYROIDECTOMIE SUBTOTALE

Si l'étude de l'hyperplasie compensatrice présente un certain intérêt doctrinal en nous montrant une certaine analogie entre les deux processus de l'hyperplasie basedowienne et de l'hyperplasie vicariante, cette étude présente également un intérêt d'un ordre plus pratique, en nous expliquant les bienfaits de la thérapeutique iodée au cours de la maladie de Basedow. L'étude de la régénération thyroïdienne et de l'hyperplasie compensatrice, pose encore la question de savoir si ces processus peuvent être cause d'accidents et de récidives post opératoires après thyroïdectomie subtotale.

Si les bons résultats obtenus actuellement par la chirurgie dans la maladie de Basedow prouvent que, dans ce cas là, l'hyperplasie compensatrice ou la régénération du moignon opératoire ne s'accomplit que très incomplètement, on peut tout de même se demander si les crises aiguës, observées peu après les interventions sur le corps thyroïde, ne correspondent pas justement à une brusque suractivité du moignon thyroïdien, véritable réaction compensatrice fonctionnelle, suscitée par le choc opératoire, (on connaît le rôle du système nerveux dans l'apparition de la maladie de Basedow) plutôt que par le déficit brutal d'hormone thyroïdienne.

Le fait d'extirper les trois quarts d'une thyroïde basedowienne, n'entraîne pas en effet *immédiatement* une diminution importante de la quantité d'hormone circulante. Il suffit, dans les heures qui suivent l'opération, que la portion

minime de glande restée en place, entre en hyperactivité pour que la quantité d'hormone circulante déjà exagérée, augmente encore.

La rapidité avec laquelle s'effectuerait cette hypertrophie réactionnelle n'est pas pour nous étonner. Aron a en effet observé qu'après l'injection de 0 gr. 33 de préhypophyse fraîche à un jeune cobaye, le poids du corps thyroïde pouvait augmenter de 100 % au bout de 24 à 36 heures.

Cette hypothèse peut d'ailleurs se réclamer de certains faits publiés par Léo Kessel et H. T. Hyman. Ces auteurs ont obtenu de bons résultats par des injections intra-veineuses de thyroxine au cours de crises aiguës désespérées, survenues après des interventions chirurgicales portant sur le corps thyroïde.

Il semble d'ailleurs qu'une intervention quelconque puisse déclencher cette suractivité thyroïdienne aiguë chez les basedowiens. Les auteurs précédents citent des crises aiguës consécutives à une extraction dentaire, à une amygdalotomie, chez des malades atteints de goitre exophtalmique, et finissent par préconiser, comme une mesure héroïque, l'emploi de la thyroxine dans le traitement de toutes les crises d'hyperthyroïdie aiguë dont le pronostic paraît fatal. C'est que la thyroxine, comme les extraits thyroïdiens, est capable, comme nous l'avons vu, de mettre la thyroïde au repos (1).

Néanmoins, on comprend le danger d'une telle médication. C'est pourquoi l'on est amené à rechercher un principe médicamenteux capable d'inhiber l'hyperplasie compensatrice, sans augmenter l'imbibition de l'organisme en hormone thyroïdienne. Or nous savons que ce médicament existe. C'est l'iode. Nous avons vu, en effet, que l'iode peut

1. Aron a montré qu'en injectant simultanément, chez le cobaye, de la thyroxine et de la préhypophyse fraîche il se produisait un équilibre entre les effets antagonistes des deux substances employées (C. R. Soc. Biologie, 1930).

mettre la glande basedowienne au repos et que l'iode est également capable d'empêcher l'hyperplasie compensatrice expérimentale.

Nous comprenons donc pourquoi l'iode peut être utile au cours de la maladie de Basedow ; pourquoi aussi l'administration d'iode est recommandable, ne serait-ce qu'à titre préventif, après toute intervention chirurgicale chez un basedowien, malade chez lequel tout choc opératoire ou simplement émotif, peut entraîner une suractivité fonctionnelle de la thyroïde.

A côté de cette question des incidents post-opératoires, se pose celle des récidives. La thyroïdectomie subtotale, pratiquée chez l'homme, peut-elle être suivie de régénération et d'hyperplasie compensatrice ?

Ceci ne nous paraît pas douteux. On connaît les récidives de syndrome basedowien à la suite de l'extirpation presque totale de la glande.

Les récidives sont en général précoces, survenant six mois à un an après l'intervention, mais peuvent être tardives (cinq, six et même dix-huit ans chez un malade opéré par Jaboulay, cité par Bérard et Peycelon). Or à propos de ces récidives, R. Peycelon écrit : « Au point de vue clinique, la récidive est toujours marquée par l'aggravation progressive des troubles basedowiens (tachycardie, excitation nerveuse, troubles vaso-moteurs). Fait important, nous l'avons toujours vu s'accompagner parallèlement d'une récidive locale : le tissu thyroïdien laissé en place s'hypertrophie et quand le malade revient consulter, on trouve un lobe, parfois kystique, plus volumineux qu'il ne l'était après la première intervention ».

Williamson et Pearce, cependant, ont fait d'importantes constatations qui semblent infirmer notre manière de voir. Ils ont examiné 33 cas de goitre exophtalmique qui n'avaient pas subi de traitement iodé préalable, mais qui par contre avaient eu des opérations en deux ou trois temps.

Lors du premier temps, les examens histologiques avaient montré des goîtres exophtalmiques typiques sans colloïde. Dans 28 cas, ils eurent à faire le deuxième temps, *de 18 jours à 3 semaines* après le premier temps : le deuxième examen histologique montra chez tous la réapparition de la colloïde avec ses capacités physiologiques et avec son iode biologiquement active. Weil et Iselin, analysant ces résultats, concluent que l'action chirurgicale, le fait d'enlever une grande partie de la glande, a exactement le même résultat que la médication iodée. Cependant, il ne nous semble pas que ces constatations puissent suffire à nier la possibilité d'hyperplasie compensatrice à la suite de la thyroïdectomie subtotale chez un basedowien.

Il faudrait, pour ce faire, étudier l'état du moignon opératoire, non pas 18 jours à 3 semaines après la première extirpation glandulaire, comme l'ont fait Williamson et Pearse, mais après un laps de temps beaucoup plus long, de 5 à 6 mois par exemple, laps de temps observé en général, comme nous l'avons vu, entre la thyroïdectomie et la récurrence. La réapparition transitoire de la colloïde dans le moignon opératoire est sans doute assez curieuse, mais Crawford et Hartley ont constaté la même chose au cours de leur expérimentation chez l'animal : étudiant l'effet de la lobectomie sur le lobe restant, ces auteurs ont trouvé, comme nous l'avons déjà signalé, qu'au bout de deux jours, *la sécrétion colloïde commence à s'accroître*, accroissement que l'on constatait jusqu'au septième jour. A ce moment l'acinus était distendu par la colloïde et les cellules épithéliales aplaties. Ce n'est qu'ensuite, que l'on voit l'hyperplasie compensatrice apparaître pour être manifeste au bout de trois à quatre mois.

Signalons, pour terminer, que l'hyperplasie compensatrice secondaire à une thyroïdectomie partielle, a été constatée chez l'homme, non atteint de maladie de Basedow. Parhon et Goldstein écrivent, en effet, dans leur traité : « L'un de nous examina avec Mme Alice Stocker (1919-1920)

la portion thyroïdienne restée en place dans cinq cas d'aliénation mentale dans lesquels on avait extirpé, dans un but thérapeutique, un lobe de la glande. Deux fois la portion restante présentait des altérations hyperplasiques rappelant celles du syndrome de Basedow. »

CONCLUSIONS

I. — La régénération de la glande thyroïde, après ablation partielle, est un phénomène général qui se retrouve dans toute la série animale. Cette régénération est plus ou moins rapide, plus ou moins complète, suivant l'espèce envisagée. Rapide et importante chez le lapin et le cobaye, elle est beaucoup plus lente et moins complète chez le chien. Chez l'homme, les récidives après thyroïdectomie subtotale montrent que cette régénération est possible, mais lente. Cette régénération se fait aux dépens des cordons de Woelfler et par bourgeonnement des parois folliculaires.

Le phénomène de la régénération et le phénomène de l'hyperplasie compensatrice sont deux processus distincts.

II. — Si l'extirpation de la glande a été suffisante, de telle sorte que le moignon restant ne peut suffire aux besoins hormonaux de l'organisme, le tissu thyroïdien non seulement se régénère, mais entre en hyperplasie papillaire, en hypertrophie et le contenu colloïde des vésicules se modifie et se raréfie. L'hyperplasie compensatrice ainsi créée présente la triade des signes histologiques caractéristiques de l'hyperplasie basedowienne.

- 1° L'hypertrophie épithéliale toujours très accusée est plus importante que dans une glande simplement active.
- 2° L'hyperplasie de l'épithélium qui présente de nombreux replis intra-acineux, donne à la cavité vésiculaire une forme très irrégulière.

3° Les modifications de la substance colloïde qui est granuleuse, chromophobe et peu abondante.

Les lésions sont diffuses à toute la glande dont l'aspect prend un aspect compact, très différent, à l'analyse, de l'aspect dense de la thyroïde en activité physiologique normale.

III. — Si la thyroïdectomie a été presque totale, l'image histologique du moignon restant en place, peut revêtir un aspect analogue à celui du basedow aigu : outre les végétations intra-acineuses, on constate que toutes les vésicules sont absolument vides de colloïde.

Tout se passe comme si, sous l'influence d'un besoin exagéré de l'organisme en hormone thyroïdienne, la sécrétion hormonique se faisait uniquement par le pôle basal des cellules, la sécrétion du pôle apical étant progressivement supprimée. Dans la glande en hyperthyroïdie, les vésicules sont continuellement vides de colloïde. Dans la glande en activité physiologique, les vésicules sont alternativement vides et pleines.

Les modifications de la colloïde sont les signes les plus précoces de l'hyperplasie compensatrice. Plus la réaction vicariante est importante, moins la colloïde est abondante.

La même loi se retrouve dans l'hyperplasie basedowienne : plus l'hyperthyroïdie est aiguë, moins la colloïde est abondante. Cette dernière disparaît totalement dans le basedow à forme galopante.

La règle qui énonce que l'hyperplasie basedowienne est d'autant plus accentuée que le taux de l'iode intra-thyroïdien est abaissé, nous apparaît comme un corollaire évident de la loi précédente.

IV. — Après la thyroïdectomie subtotale, pratiquée chez le lapin, le métabolisme basal ne subit qu'une légère et transitoire diminution ; rapidement il remonte à la nor-

male et peut même, en cas d'hyperplasie compensatrice intense, dépasser le taux auquel il était avant l'intervention.

V. — L'image histologique de l'hyperplasie basedowienne ne peut être reproduite expérimentalement que par la thyroïdectomie subtotale. L'administration de substances excito-sécrétrices de la thyroïde, donne une image « d'activité » glandulaire, mais non une image d'hyperthyroïdie. Une telle image d'activité peut se rencontrer chez l'animal adulte sans qu'aucune cause appréciable puisse être invoquée pour expliquer l'activité glandulaire. Ces images correspondent vraisemblablement à la phase d'excrétion du cycle sécréto-excréteur de la glande. Les aspects compacts de fausse hyperthyroïdie (M. B. normal) sont dus, à l'hypertrophie des cellules épithéliales, à l'étroitesse des lumières folliculaires qui se vident de colloïde (vésicules en excrétion), à l'hyperémie inter-vésiculaire (hyperémie inter-vésiculaire qui manque dans l'hyperplasie compensatrice et l'hyperplasie basedowienne).

VI. — On a pu inhiber l'hyperplasie compensatrice par les extraits thyroïdiens et la thyroxine.

L'iode, à dose non excessive, possède la même propriété inhibitrice sur l'hyperplasie compensatrice. Sous l'action de l'iode, le moignon restant se régénère ; mais il s'agit d'une régénération simple, sans hypertrophie épithéliale, sans hyperplasie papillaire, sans modifications de la colloïde. Cette action explique les bons effets enregistrés par la médication iodée chez les basedowiens. Elle nous incite à préconiser son emploi prolongé après les thyroïdectomies subtotaux pratiquées chez les basedowiens, médication capable de prévenir les crises d'hyperthyroïdies post-opératoires et vraisemblablement les récidives.

VII. — Les injections répétées de thyroxine synthétique chez un animal, amènent l'aplatissement des cellules épi-

théiales qui prennent un aspect évidemment non fonctionnel. La thyroxine synthétique possède donc, à un degré aussi élevé que les extraits thyroïdiens, la propriété de mettre la glande thyroïde au repos. Cette action vient à l'encontre de la notion homo-stimulante d'une opothérapie spécifique. Elle doit être rapprochée de la propriété inhibitrice des mêmes substances vis-à-vis de l'hyperplasie compensatrice.

Elle rend compte des bienfaits possibles de l'administration d'extrait thyroïdien aux basedowiens, voire de thyroxine au cours des crises aiguës post-opératoires.

VIII. — Le traitement rationnel de la maladie de Basedow serait la cure médico-chirurgicale suivante : traitement iodé pré-opératoire ; thyroïdectomie subtotale ; opothérapie spécifique post-opératoire.

IX. — L'hyperplasie basedowienne nous apparaît comme une réaction secondaire, dont le « primum movens » nous échappe encore.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BERTHÉLEMY.

Vu : le Président de thèse,
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- Abel.* — Action de la thyroxine sur le corps thyroïde (Am. J. of Physiol., 1925, p. 287).
- Abelin (J.).* — Einfluss von diiodtyramin und tyramin auf die Entwicklung von Froschlarven (Bioch. Zeitschrift, 1920, 102.58-88).
- Adler (L.).* — Arch. für exper. Path und Pharm. Leipzig, juin 1920.
- Alquier.* — La thyroïde, 1910, p. 66, cité par Parhon et Goldstein in Traité d'Endocrinologie.
- Andersonn.* — La thyroïde, 1894, p. 180, cité par Parhon et Goldstein in Traité d'Endocrinologie.
- Arnold (W.).* Zur Wirkung des thyroxin auf den baswechsel der Ratte (Zeitsch. ges. exp. med., 1926, p. 249-259).
- Aron (M.).* — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde. Contribution à l'étude du fonctionnement thyroïdien (Revue fr. d'Endocr., 1930).
- Action combinée de la thyroxine et de l'extrait préhypophysaire sur la thyroïde chez le cobaye (C. R. Soc. de Biol. CIV, 30, 96, 1930).
- Aub et Taylor.* — The effect of body tissues other than the thyroid upon the basal metabolic rate (Endocrinology, 1922, 6, 255-269).
- Baldoin.* — Les échanges gazeux pulmonaires chez les chiens thyroïdectomisés (Bull. della R. Academ. Med. di Roma, 1899).
- Ballet et Enriquez.* — Corps thyroïde et maladie de Basedow (Sem. méd., 1895, 329).
- Bensley.* — The influence of diet and iodides on the hyperplasie of the thyroid (Amer. Journ. anat. Phila., 1916, p. 57).
- The normal mode of secretion in the thyroid gland (Ibid., 1916, p. 37).
- Bérard.* — Corps thyroïd, in Nouveau traité de Chirurgie. Le Dentu et Delbet, 1908.
- Bérard et Dunet.* — Le cancer thyroïdien. Doin et Cie éditeurs, 1924.

- Bérard et Peycelon.* — Traitement chirurgical de l'hyperthyroïdisme
Congrès français de Médecine. Liège, 1930).
- Bernard (W.).* — La thyroïde au cours de la grossesse (Revue franç.
d'Endocrin., 8 déc. 1927).
- Bionai.* — Contributo allo studio delle glandole tiroide (Arch. ital
Biol., 1892).
- Blanchard, Penau et Simonnet.* — La thyroïde (Les Presses universi-
taires de France, 1932).
- Cameron (A. T.) and Carmichael (J.).* — Contributions to the bioche-
mistry of iodine IV. The effects of thyroxin on growth in white
and rabbits (J. Biol. Chem., mars 1921, 35-52).
- Cameron and Sedziak.* — The effect of thyroid feeding on growth and
organ hypertrophy in adult white rats (Amer. Journ. Physiol.
1921, 58-7-13).
- Cannalis.* — Cité in Traité d'Endocrin. La thyroïde. Parhon et Golds-
tein, p. 73.
- Carnot, Bénard (H.), Rudolf et Vêran.* — La forme galopante de la
Maladie de Basedow. La Presse Médicale, 20 février 1932.
- Carrel et Burrows.* — Cultivation in vitro of the thyroid gland (Journ.
of. experim. méd., 1911).
- Celestino Da Costa.* — Sobre la histofisiologia das glandulas de senecao
interna. Lisbonne, 1911.
- Champy.* — Arch. morphol. gén. et exp., 1922.
- Courrier.* — Contribution a l'histophysiologie thyroïdienne (Revue
 franç. d'Endocrin., 1928).
- Réactions histologiques du corps thyroïde des animaux sou-
mis à l'alimentation thyroïdienne (C. R. Soc. Biol., 1924).
- Cowdry.* — The reticular material as an indicator of physiologic rever-
sal in secretory polarity in the thyroid cells (Amer. Journ.
anat., vol. 30, p. 25).
- Crawford et Hartley.* — Histological changes in thyroid gland of rabbit
following lobectomy (J. Exp. M. Balt., 1925, 42, 193, 200).
- Cril.* — The thyroid gland. W. B. Saunders. Philadelphia, 1922.
- Cristiani.* — Evolution histologique greffes faites avec du tissu thyroï-
dien conservé. (J. de physiol. et de Path. gén. Paris, 1905-7)
- Dautrebande.* — Physio-pathologie de la thyroïde (Congrès franç. de
Méd. Liège, 1930).
- Ibid., Masson, édit., 1931).

- Dean Lewis*, cité par (*M. P.*) *Weil* et *Iselin*. — Presse médicale, 5 février 1930, p. 173.
- Dreyfus (G.)*. — L'hyperthyroïdisme et son traitement. Thèse de Paris, 1930.
- Ebeling (A. H.)*. — A pure strain of thyroid oills and its characteristics (*Journ. of exp. Med.*, 1925, 41-337-346).
- Eggert Moller*. — Fatal case of exophthalmic goiter commenced during thyroid gland administration (*Acta Medica Scandinavica*, 28 février 1930).
- Eislberg*. — Daurende Einheilung eines in d. Bauchole verplanzen Schilddrusenadenom (*Arch. f. Klin. Chir. Berl.*, 1925).
- Else (J. E.) Grow (H. M.)* et *Lemerys (C. W.)*. — Régénération de la thyroïde après thyroïdectomie partielle. *Endocrinology*, 1926, p. 165.
- Erdheim*. — Zur normalen und pathologischen. Histologic der glandula thyroidea (*Beitr. z. pathol. Anat.*, 1903).
- Florentin*. — Etude des divers mécanismes de régénération des follicules thyroïdiens chez le cobaye adulte et en particulier chez la femelle gestante (*Rev. franç. d'endocrinol.*, 1925).
- La régénération de l'épithélium thyroïdien (Réunion plénière de la société anatom., oct. 1929. *Annales d'An. Pathol.*, 1929 et *C. R. Soc. Biol.*, 1929 p. 849).
- Quelques remarques à propos de l'histogenèse de la glande thyroïde des mammifères (*Rev. franç. d'Endocr.*, février 1931).
- Fuhr*. — Die Extirp. d. Schilddruse (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. Leipr.*, 1886, 21).
- Gaddum (J. H.)*. — Quantitative observation on thyroxine and allied substances I. The use of tadpoles (*J. Physiol.*, 1927, p. 246-254).
- Galeotti*. — Beiträge zur Kenntniss der Sekretionsercheinungen inden Epithelzellen der Schilddrüse (*Arch. f. milar. Anat.*, 1896).
- Garnier*. — La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Thèse Paris, 1899.
- Garnier* et *Huguenin*. — Article « Glande thyroïde » in *Traité de Physiologie normale et patho.* de Roger et Binet, vol. IV, p. 159-281.
- Ghedini*. — Experimenteller und Klinischer Beitrag zur Azetonitrilre-
alation mit basonderer Berücksichtigung der differentialdia-

- gnose bei Morbus Basedowi (Wien. Klin. Woch., 1911, 24, 736-744).
- Gley*. — Les bases physiologiques actuelles de la thérapeutique thyroïdienne et parathyroïdienne. Cours de thérapeutique de P. Carnot. Baillière, Paris, 1927.
- Goldner (J.)*. — Histologie de la thyroïde au cours de l'évolution des fractures (Arch. An. Hist. Embryol. 4, 1925, p. 487 et C. R. Soc. Biologie, mars 1925, p. 725).
- Gray*. — The effect of potassium iodide, thyroid extract, and anterior pituitary extract upon regeneration and early compensation hypertrophy of the thyroid gland (Amer. Journ. Pathol., 1929, 5-415-424).
- Hallion (L.)*. — La pratique de l'opothérapie. Principes, indications, posologie. Paris, Masson, 1911.
- Halstead*. — Reconsideration of experimental hypertrophy of the thyroid gland and the effect of excision of this organ upon other of the duckess glands (Baltimore the Amer. journal of the Med. Sciences. New-York, janvier 1914).
- Experimental Study of the thyroid of dogs, with a special consideration of this gland (Johns Hopkins Hosp. Reports-Balt., 1896).
- Harington and Barger*. — Chemistry of thyroxin constitution and synthesis of thyroxin (Bioch. J., 1927, p. 166-181).
- Hewit*. — The effect of administration [of small amount] of thyroid gland on the size and weight of certain organs in the male white rat (Quat. Journ. exp. Physiol., 1920-1922, 347-354).
- Horsley*. — The pathology of the thyroid gland (Lancet, 1886).
- Hunnicut*. — The absence of hyperplasia of the remainder of the thyroid in dogs after piecemaal removal of the gland: autotransplantation of the thyroid in partially thyroidectomized animals (Am. J. M. Sc. Phila., 1914, 148-207-214).
- Hund (Reid)*. — The influence of thyroid feeding upon poisoning by acetonitrile (Jal. Biol. Chem., 1905, p. 33-34).
- Jensen*. — La glande thyroïde et les anomalies de métamorphose chez les Anoures (C. R. Soc. de Biol., 1920, 83, 948).
- Joffroy et Achard*. — Contribution à l'anat. patholog. de la maladie de Basedow (Archives de médecine expérimentale, n° 6, 1893, p. 807).
- Kahn*. — Zur Frage der Wirkung von Schilddrüse und thymus auf Froschlarven (Pflüger's Archiv, 1916, 163, 384-404).

- Kaufman*. — Researches on the artificial metamorphosis of Axolotls (Bull. intern. Acad. Sciences. Cracovie, série B, janvier-mars 1918).
- Kendall*. — A method for the decomposition of the proteins of the thyroid with a description of certain constituents (J. Biol. Chem., 1915, p. 501-509).
- Chemistry of the thyroid secretion (The Harvey Lectures, 1919-1920, série XV).
- Kessel et Hyman*. — Exophthalmic goiter (Graves'syndrome) and involuntary nervous system XI. Causes of death, with especial reference to pathogenesis and treatment by thyroxin of « acute crises » (J. Am. M. Ass. Chicago, 1925).
- Kliwanskaja-Kroll*. — Corps thyroïde et thymus, 2^e communic. (Virchow's Archiv, n° 272, fasc. 2, pp. 430-442).
- Kocker (A.)*. — Ergebnisse histologischer und chemischer Untersuchungen von 160 Basedowfälle (Arch. f. Klin. Chir., 1910).
- Neuere Untersuchungen der Schilddrüse bei Basedow (Ibid., 1911).
- Kojima*. — Etudes sur les glandes endocrines. Comm. n° 4. Effets chez le chien de l'enlèvement partiel de la thyroïde et de la parathyroïde sur la partie restante de ces organes (Quaterly Journ. of Exper. Physiol., 24 oct. 1917).
- Id. Comm. n° 3. Les effets de l'administration de l'extrait thyroïdien de certains autres antacoids et sels sur la thyroïde et la parathyroïde du Rat (Quaterly Journ. of Exp. Physiol., 24 oct. 1917).
- Labbé, Azerad et Dreyfus (G.)*. — Les hyperthyroïdies (Congrès français de Médecine. Liège, 1930).
- Labbé et Stévenin*. — Action du corps thyroïde et des glandes parathyroïdes sur les échanges respiratoires (Annales de Médecine, 1921, p. 264).
- Langendorff*. — Ueber die Funktion und den Bau der Schilddrüse (Arch. f. Anat. u. Phys., 1889).
- Laufberger*. — O vzbuzení metamorfosy axolotlu Krmenin zla zou stit nou (Biologische histy 2 en tchèque, cité par Romeis et par Ausley et Hogben, 1913).
- Le Dantec (Félix)*. — La Science de la Vie. Flammarion, édit., 1920, pp. 117-125.
- Lefèvre*. — Cité par Terroine et Zunz in Le Métab. de base (Les Presses Universit. de France, édit.).

Letulle (Maurice). — Anatomie pathologique. Chapitre glande thyroïde.

Lœb (L.). — Studies on compensatory hypertrophy of the thyroid gland. — IV. The influence of iodine on hypertrophy of the thyroid gland (Journ. of Med. Res., 1920, 41, 481-494).

— Studies on compensat. hypertrophy of the thyroid gland. — V. The effect of the administration of thyroid, thymus gland and tethelin and of a meat diet on the hypertrophy of the thyroid gland in guinea pigs (Journ. of med Res., 1920, 42, 77-89).

— Studies on compensatory hypertrophy of the thyroid gland. — VIII. A comparison between the effect of administration of thyroxin, thyroid and anterior pituitary substance on the compensatory hypertrophy of the thyroid gland in the guinea pig (Amer. Journ. Path., 1929, 5, 71, 78).

— The structural changes which take place in the thyroid glands of guinea pigs during the process of compensatory hypertrophy under the influence of iodine administration (Endocrinology, 1929, 13, 49-62).

Lucien, Parizot et Richard. — Traité d'Endocrinologie (La Thyroïde). Doin, édit., 1925.

— Essai de classification des états thyroïdiens (Revue franç. d'Endocr., 1^{er} janvier 1925).

Luzzato. — (1904). Cité par Parhon et Goldstein in Traité d'Endocrinologie. La Thyroïde, p. 177.

Mac-Callum. — The pathological anatomy of exophthalmic goiter (Journ. of Amer. med. Assoc., oct. 1907).

Mac-Carisson. — Dietetic Deficiency and endocrine activity (Brit. med. Journ.; 1920).

Mac-Cordock. — Changes in thyroid gland following feeding of KI and anterior lobe of pituitary (Proceed. Soc. exp. Biol. Med., 1928, 26, 109, 111).

Mac Lendon. — Cité par Dautrebande in Physiopathologie de la glande thyroïde. Masson, édit., 1931, p. 36.

Marine. — Present status of functions of thyroid gland (Physiological Rev. Balt., 1922, 2, 521, 551).

— Remarks on the pathogenesis of Graves disease (Amer. Journ. med. Sc., déc. 1930).

— L'iode dans la glande thyroïde (Jal. Biol. Chem., octobre 1915).

- Marine et Lenhardt.* — Relation of the iodine to the structure of human thyroid (Arch. of intern. med., 1909).
- Effects of the administration of with holding of iodine containing compounds in normal colloid or actively hyperplastic (Ibid., 1909.).
- Further observations on the relation of iodine to the structure of the thyroid (Ibid., 1909).
- Marine et Rogoff.* — Journ. Pharm. and, Exper. ther., 1916, VIII, p. 439.
- Martin (P.).* — Etude de la thyroxine synthétique et de son emploi thérapeutique (Thèse Paris, 1931).
- Masson.* — Le cytoplasme thyroïdien (Bull. Soc. Anat. Paris, 1912, p. 242).
- Mellanby.* — The experimental production of thyroid hyperplasia (Journ. of. Physiol., 1921).
- Moller (Eggert).* — Fatal case of exophthalmic goiter commenced during thyroid gland administration. (Acta medica Scandinavica, 28 février 1930).
- Mosser.* — Effets de l'iode et des préparations thyroïdiennes sur la thyroïde du chien (Surg. gyn. and obst., août 1928, vol. XLVII, n° 2).
- Neumeister* (1888), cité par Parhon et Goldstein in. Traité d'Endocr. La Thyroïde, p. 73.
- Ossokine* (1915), cité par Parhon et Goldstein in Traité d'Endocr. La Thyroïde, p. 91.
- Oswald.* — La thyroïde et son hormon (Revue franç. d'endocrin. août 1924).
- Parhon et Baliff.* — Syndrome basedowien évoluant vers le myxœdème à la suite du traitement par la diiodotyrosine (Soc. Méd. Hôp. Paris, 29 avril 1932).
- Parhon et Goldstein.* — Traité d'Endocrinologie. La glande thyroïde (Jassy, 1923).
- Parhon et Mme Parhon.* — Sur l'état de la glande thyroïde chez les petits issus de deux parents thyroïdés (Revue franç. d'Endocr. 1923).
- Parreira,* cité par Celestino da Costa in Le rôle de l'histologie dans la connaissance des sécrétions internes (Revue franç. d'Endocr., 1923).
- Pende.* — Endocrinologie, Pathologie et Clinique (Milan, 1921).

Peiser. — Ueber den Einfluss des Winterschlafes auf die Schilddrüse.
für Ztschr. Biol., 1906, 48, 442-488).

Peycelon. — Du traitement chirurgical de la maladie de Basedow. Thèse de Lyon, (1929).

Pighini (1921), cité par Parhon et Goldstein in Traité d'Endocrinologie.
La thyroïde, p. 181.

Pighinie e Paoli. — Sui rapporti tra la tiroide ed il ricambio colesterinicoe fosfatidico del sangue dell capsule surrenali delle glandole sessuali (Biachem. e Ter. sper., 1925, 12, 49-71).

Plummer. — Medic. clinics of north amer, 1925, p. 1-145.

Rabinovitch. — Effect of potassium iodide on proliferative activity of thyroid gland in guinea pigs (Proc. Soc. exp. Biol. Méd. 1928-25, 812-814).

— The effect of feeding potassium iodide on the proliferative activity of the thyroid gland in guinea pigs (Amer. Journ. of Pathol., nov. 1928, 4, 601-612).

Renon et Delille (1908), cités par Parhon et Goldstein, in traité d'Endocr. La thy.

Richard et Hermann, cités in Traité d'Endocrin. La thyroïde. Lucien, Parisot et Richard, p. 557.

Rienhoff. — The histological changes brought about in cases of exophthalmic goiter by the administration of iodine (Bull. Johns Hopkins Hosp., nov. 1925).

— Involutional or regressive changes in the thyroid gland in cases of exophthalmic goiter (Arch. Surg., sept, 1926).

Rivière. — Contribution à l'étude anatomique du corps thyroïde et des goitres (Thèse Lyon, 1893).

Roussy et Clunet. — Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow (Annales de Médecine, 1914, t. I, p. 395 et Soc. de Neurologie de Paris, 29 janvier 1914).

— Hyperplasie compensatrice expérimentale du corps thyroïde chez le chien et le singe. (Soc. de Neurol. de Paris, 28 mai 1914).

Sainton. — Les troubles des phanères dans le syndr. de Basedow. Leur réalisation par l'hyperthyroïdisation et l'hyperthyroxinisation expérimentale (Ann. de Dermatol. et Syphil. 1928).

Sainton et Vérant. — Action expérimentale et thérapeutique de la thyroxine synthétique (Paris médic., 14 juillet 1928).

- La réalisation expérimentale de la canitie et de l'alopécie en plaques par l'hyperthyroïdisation intensive et prolongée chez le lapin (Bull. Soc. Franç., Dermat et Syphiligr., 1928).
- Sajous.* — Effet de l'alcool sur les glandes endocrines (Med. Worlet, 1922).
- Schäfer.* — Les glandes à sécrétion interne (Trad. Guy Laroche et G. Richard, 2^e édit., 1921).
- Schockaert.* — Enlargement and hyperplasia of the thyroids in the young duck from the injection of anterior pituitary (The Amer. Journ. of Anatomy, XI, IX, 32, 379).
- A propos de l'action stimulante des extraits préhypophysaires sur la thyroïde (C. R. Soc. Biol., 1930).
- Schurmeyer et Wissmann.* — Les effets de la diiodotyrosine dans le traitement de la maladie de Basedow. (Klinische Wochenschrift, 16 avril 1932).
- Sobotta.* — Anatomie der Schilddrüse. Handbuch der anatomie von Bardeleben, 1915.
- Souilhé.* — Rapports entre maladie de Basedow et adénome toxique. Action de la médication iodée sur leur structure histologique (Thèse Paris, 1931).
- Soulié.* — Le Rôle des perturbations vago-sympathiques dans les accidents cardiaques, dans l'exophtalmie de la mal. de Basedow et des syndr. para basedowiens (Thèse Paris, 1932).
- Sturgis (C. C.).* — Effets de la thyroxine sur le lapin (Jal. Clin. invest. Baltimore, 1926).
- Tanberg.* — Cité in Traité d'Endocr. La thyroïde. Lucien Parisot et Richard, p. 117.
- Takagi.* — A cytological study on the Dogs thyroid gland (Folia anat. Japonica, 1922).
- Terroine et Zunz.* — Le Métabolisme de Base. (Les Presses Universitaires de France, édit.).
- Tosimata Kaiwa.* — Le Métab. de base chez le lapin thyroïdectomisé et surrénalectomisé et chez le lapin influencé par le traitement thyroïdien (The Tohoku journal of experimental Médical, 20 mai 1932).
- Utterstrom (E.).* — Contribution à l'étude des effets de l'hyperthyroïdisation, spécialement en ce qui concerne le thymus (Arch. de Méd. exp., 1910, 22, 550, 599).
- Verstraeten et Linden. (Van der).* — Contribution à l'étude des fonctions du corps thyroïde. (Ann. de la Soc. de Méd. de Gand, 1897).

- Wagner* : cité par *Else, Grow et Lemery*. Régén. de la thy. après thyroïdectomie partielle (*Endocrinology*, 1926, p. 165).
- Watrin (I.) et Florentin (P.)*. — Influence du liquide folliculaire sur le tractus génital et les glandes endocrines (*C. R. Ass. Anat. Prague*, 1928).
- Watson*. — La glande thyroïde. Influence du régime sur sa structure et sa fonction (*Arch. of. Røetgen Ray*, 1905).
- Weil (M. P.) et Iselin (M.)*. — Conception récente de l'adénome toxique thyroïdien et de ses relations avec le goitre exophtalmique (*Presse Médicale*, 5 février 1930).
- Williamson (G. H.) and Pearse (I. S.)*. — The structure of the thyroid organ in man (*Journ. of Pathol. and Bactériol.*, 1923, 26, 459-469).
- Williamson and Pearse*. — Evidence drawir from a study of the thérapéutic of graves disease, of two functions in the thyroid physiology (*Quaterly journ. of Med.*, n° 22, p. 21-31, octobre 1928).
- Wilson (Louis B.)*. — Te pathological changes in the thyroid gland as relatid to the vorying symptoms in Graves disease basé on the pathological findings in 275 cas of exophtalmic goiter (*Med. Record*, 1908, LXXXIV).
- Wyss*. — Ueber die Bedeutung der Schilddrüse (*Corr. f Schweitzer Aertze*, 1899).
- Zaliouk (A.)* : les formes aiguës de la maladie de Basedow. Thèse Paris, 1928.

